FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914 — N° 77

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

R.-J. WEISSENBACH
Ancien interne des Hôpitaux de Paris,
Médaille d'honneur des Epidémies,
Lauréat de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie
(Prix Zambaco, 1913).

ÉTUDE COMPARÉE

DE QUELQUES

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

DU SÉRUM ET DES HÉMATIES

DANS LES

ÉTATS ANÉMIQUES

Travail du service et du laboratoire du Professeur F. WIDAL, à l'Hôpital Cochin.

Président : M. F. WIDAL, *Professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1914

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie biologique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	N.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT
Maladies des enfants	CHAUFFARD HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU N. HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Hygiène clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Maitre et Président de Thèse

Monsieur le Professeur F. WIDAL

Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Cochin,

En très respectueux hommage
d'admiration et de gratitude.

A Monsieur le Docteur G. THIBIERGE

Médecin de l'hôpital St-Louis.

A Monsieur le Docteur P. RAVAUT

Médecin des Hôpitaux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

M. le Professeur TERRIER (*in memoriam*).

Internat provisoire :

MM.	le Professeur LETULLE	1908-1909
	le Docteur RICHARDIÈRE	1909-1910
	le Professeur MARFAN	

Internat :

MM.	le Docteur THIBIERGE	1910-1911
	le Docteur A. BERGÉ.	1911-1912
	le Docteur AUCLAIR	
	le Professeur F. WIDAL.	1912-1913
	le Professeur GAUCHER	1913-1914
	le Professeur Agrégé F. BEZANÇON	

A MM. les Professeurs Agrégés JEAN CAMUS, PIERRE DESCOMPS, GOSSET, GOUGEROT, GRÉGOIRE, LECÈNE, LEMIERRE, NOBÉCOURT.

A MM. les Docteurs ABRAMI, BAUDOUIN, GUILLEMOT, LESNÉ, LESOURD, PAGNIEZ, WEILHALLÉ.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

A mes chers amis STEPHEN CHAUVET et CLAUDE GAUTIER.

TABLE DES CHAPITRES

INTRODUCTION XI

PREMIÈRE PARTIE. — **Étude analytique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques** 3

CHAPITRE I. — Le sérum 3

I. — Les propriétés hémolytiques. 3

1° Le pouvoir hémolytique total du sérum frais . 5

A. Autolysine. 5

B. Isolysine 8

C. Hétérolysine 12

2° L'isosensibilisatrice hémolytique 15

3° Les propriétés hémolytiques thermostabiles . . 25

4° Le pouvoir alexique 30

II. — Les propriétés antihémolytiques. Le pouvoir antihémolytique thermolabile 31

CHAPITRE II. — Les hématies. 47

I. — La résistance des hématies à l'action hémolytique des solutions hypotoniques de chlorure de sodium. 47

II. — La résistance des hématies à l'action hémolytique des sérums 69

1° Sérums hémolytiques naturels humains 69

2° Sérums hémolytiques artificiels. 77

3° Sérum alexique de cobaye 78

DEUXIÈME PARTIE 85

I. — Autolysine et isolysine; identité de nature des

propriétés autohémolytique et isohémolytique des sérums 87

II. — Résistance des hématies aux sérums isolytiques humains et résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium 101

TROISIÈME PARTIE. — **Évolution et rapports réciproques des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges, au cours des états anémiques. Leur signification étiologique, pathogénique et pronostique** 109

I. — Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et déglobulisation. 109

II. — Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium, et propriétés hémolytiques du sérum (isohémolysine, isosensibilisatrice) 113

III. — Propriétés hémolytiques du sérum (isohémolysine, isosensibilisatrice) et déglobulisation. . 117

IV. — Pouvoir antihémolytique thermolabile, propriétés lytiques du sérum, résistance globulaire et déglobulisation 121

V. — Signification étiologique, pathogénique et pronostique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques . . 125

QUATRIÈME PARTIE 139

Observations 139

Conclusions 183

INTRODUCTION

Ce travail est l'exposé des recherches que nous avons entreprises sous la direction de notre maître le professeur F. Widal sur quelques-unes des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges au cours des états anémiques de l'homme, à l'exception des anémies secondaires aux hémorragies externes.

On trouve épars dans la littérature médicale de ces quinze dernières années, quelques observations d'anémie, sans ictère, le plus souvent d'anémie pernicieuse cryptogénétique, où est notée l'existence, soit de modifications de la résistance globulaire, soit de propriétés hémolytiques du sérum. Il n'existe toutefois pas, à notre connaissance, d'étude systématique de l'ensemble de ces propriétés.

On pouvait penser que cette étude, par les conclusions qu'elle entraînerait, serait susceptible d'apporter quelque éclaircissement au problème étiologique du syndrome de Biermer, et des anémies dites cryptogéné-

tiques, ou, tout au moins, d'en préciser le mécanisme. Elle pouvait encore, et nos conclusions ont confirmé cette hypothèse, fournir, pour le pronostic des anémies, des éléments nouveaux d'appréciation.

Nous nous sommes toujours efforcés au cours de ces recherches d'étudier chez un même malade simultanément plusieurs propriétés (résistance globulaire, pouvoir hémolytique, pouvoir antihémolytique, etc.) et surtout d'en étudier parallèlement, par des examens répétés, les modifications. Nous pensons que cette étude comparée comporte plus d'enseignements que la constatation isolée d'une propriété, chez un grand nombre de malades.

Une telle étude est longue, complexe, et il n'est pas toujours possible de la mener à bonne fin. A côté d'observations complètes, au point de vue envisagé, quelques-unes de celles que nous rapportons comportent un nombre moindre de constatations. Nous les enregistrons néanmoins comme faits d'apport ou de contrôle.

Relatant avant tout dans ce travail les résultats de nos recherches personnelles, nous avons cru inutile d'y annexer un index bibliographique. Nous aurons l'occasion au cours de notre exposé de citer et de commenter les faits publiés, d'ailleurs fort peu nombreux, qui se rapportent directement au sujet de ces recherches.

PREMIÈRE PARTIE

Étude analytique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques.

PREMIÈRE PARTIE

Étude analytique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques.

CHAPITRE I

LE SÉRUM

I. — LES PROPRIÉTÉS HÉMOLYTIQUES

Nous commencerons l'exposé de nos recherches par l'étude des propriétés hémolytiques du sérum.

Il est bien des façons d'apprécier le pouvoir hémolytique d'un sérum, suivant qu'on étudie son action sur les propres hématies du sujet, sur les hématies d'individus de même espèce ou d'espèce différente, suivant qu'on étudie le sérum frais ou chauffé, et là encore il faut distinguer les propriétés hémolytiques qui persistent ou disparaissent après chauffage à 55-56° et à 66-68°. Non seulement la signification des propriétés décelées est absolument différente suivant les cas, mais la constatation même de ces propriétés, pour être valable et comparable, nécessite l'emploi de techniques rigoureusement fixées.

Il faut voir dans la méconnaissance de ces règles la

raison des contradictions et les divergences d'opinion des auteurs qui ont fait des recherches sur les propriétés hémolytiques des sérums au cours de certains états pathologiques, comme le cancer et la tuberculose (1).

Nous estimons qu'il est indispensable, si on veut tirer de cette recherche des conclusions valables, de définir dans chaque cas les propriétés hémolytiques étudiées par les conditions précises du procédé qui sert à les mettre en évidence. C'est pourquoi nous avons traité séparément dans les pages qui suivent :

1° *La recherche du pouvoir hémolytique total du sérum frais, sur :*

Les globules du sujet;

Les globules de sujets sains de même espèce;

Les globules d'individus d'espèce différente.

Il s'agit dans ce cas d'hémolysines à deux constituants, sensibilisatrice et complément (2), définis en particulier par les épreuves suivantes :

(1) Nous ne citerons qu'un seul exemple. En englobant sous le même vocable d' « hémolysines du sérum des tuberculeux », certains auteurs, comme Crile (*a*) constatent l'existence des propriétés hémolytiques 48 fois sur 52 cas; par contre L. Bernard et A. Cain (*b*), sur 70 cas, ne constatent pas une seule fois la présence d'hémolysine sérique. De pareilles divergences d'opinion s'expliquent facilement, quand on connaît, par la lecture des deux travaux originaux, le procédé de recherche utilisé par les auteurs. Alors que L. Bernard et A. Cain recherchent le pouvoir hémolytique par la technique classique (*c*), Crile conserve 24 heures le sérum à la glacière, puis expose à 0° ce sérum additionné de globules avant de le porter à l'étuve à 37° pour provoquer l'hémolyse. Les résultats de recherches poursuivies avec deux méthodes aussi différentes n'en sont pas moins confondus dans les statistiques sur les « hémolysines du sérum des tuberculeux ».

(2) Nous aurons l'occasion d'employer fréquemment au cours de ce travail les expressions : sensibilisatrice, complément, elaxine, etc .Nous vou-

(*a*) Crile. *Hemolysis with special reference to cancer and tuberculosis.* The Journal of the american association, 12 décembre 1908.

(*b*) L. Bernard et A. Cain. *La recherche des hémolysines dans le sérum des tuberculeux.* Société d'études scientifiques sur la tuberculose, mai 1913.

(*c*) Voir plus loin le chapitre : Isolysine.

Inactivation par chauffage à 55-56°;
Réactivation par addition de sérum frais alexique;
Fixation de la sensibilisatrice à 0°;
Destruction complète par chauffage à 66-68°.

2° *La recherche de l'isosensibilisatrice hémolytique.*

3° *La recherche des propriétés hémolytiques thermostabiles* qui présentent les deux caractères suivants :
Elles persistent après chauffage du sérum à 55-56°;
Elles agissent sans addition de complément.

4° *La recherche du pouvoir alexique ou complément.*

1° Pouvoir hémolytique total du sérum frais.

A. — Pouvoir hémolytique du sérum d'un individu sur ses propres globules : autolysine.

Nous aurons l'occasion de discuter dans la deuxième partie de ce travail la question de l'identité ou de la disparité de nature des propriétés dites isohémolytique et autohémolytique d'un sérum.

Nous ne retiendrons ici que le fait suivant : l'existence ou l'absence d'hémolyse constatée dans le mélange du sérum frais d'un individu et d'hématies lavées provenant du même sujet.

Technique. — La recherche des propriétés autohémolytiques est entourée de nombreuses causes d'erreur, qu'il faut bien connaître pour ne pas conclure trop hâti-

lons dès maintenant spécifier que, pour nous, ces mots n'ont pas le sens que certains leur attribuent et que nous ne les considérons pas comme désignant des *substances* normales ou anormales des sérums étudiés; ces termes nous apparaissent comme des vocables commodes qui permettent d'exprimer en un mot, un dispositif expérimental capable de mettre en évidence des *propriétés* des sérums étudiés.

Les faits que nous exposons restent en dehors de toute interprétation et de toute discussion sur la nature même de ces propriétés.

vement à l'existence de ces propriétés dans un sérum.

Le sang sera prélevé par ponction veineuse. Parfois, dès que commence la rétraction du caillot, on voit le sérum sourdre teinté de rose, l'hémolyse s'est produite à la température du laboratoire directement dans le tube qui avait servi au prélèvement. Le plus souvent le sérum transsudé n'est pas teinté : si on porte alors ce tube à l'étuve, on voit l'hémolyse se produire. L'hémolyse peut encore se produire si l'on porte d'emblée le sang prélevé à l'étuve à 37°.

Dans la pratique, lorsqu'on a pu prélever le sérum non laqué, on met en présence 20 gouttes de sérum et 1 goutte d'hématies lavées et on laisse le mélange une demi-heure (2 heures pour certains) en contact à l'étuve à 37°, en ayant soin de disposer les tubes témoins nécessaires (sérum du malade + globules normaux ; sérum normal + globules du malade; sérum physiologique + globules du malade).

En procédant ainsi, un certain nombre d'auteurs ont pu constater la production de l'hémolyse et conclure à l'existence de propriétés autohémolytiques dans le sérum de quelques individus atteints ou non d'anémie. Ces cas sont très peu nombreux ; nous ne rappellerons ici que les cas d'anémie sans ictère avec autolysine libre dans le sérum. Ce sont les observations de Macaigne et Pasteur Vallery-Radot (1), de Roque, Chalier et Nové-Josserand (2), de Weill, Gardère et Dufourt (3),

(1) Macaigne et Pasteur Vallery-Radot. *Anémie et hémolysine chez un tuberculeux*, Gazette des hôpitaux, 22 juin 1911, p. 1060.

(2) Roque, Charlier et Nové-Josserand. *Anémie pernicieuse et hémosidérose viscérale, d'origine hémolysinique*, Lyon médical, 25 février 1912.

(3) Weill, Gardère et Dufourt. *Anémie hémolysinique tuberculeuse.* Presse médicale, 6 novembre 1912.

de Sauvage et Vincent (1), de J. Troisier et G. Laroche (2).

La constatation d'une autolysine sérique est donc tout à fait exceptionnelle; or il est encore une cause d'erreur importante à signaler qui, si elle n'est pas écartée nous paraît devoir faire attribuer à la constatation de l'hémolyse une signification différente. Il est nécessaire, lorsque le résultat est positif, de bien vérifier qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de Donath et Landsteiner, d'une action hémolytique fonction du refroidissement. Le simple refroidissement relatif du sang pendant la ponction veineuse, la coagulation et le temps nécessaire à la préparation de l'expérience pouvant entraîner l'hémolyse, comme on en a rapporté quelques exemples. La seule façon de se mettre à l'abri de cette cause d'erreur est de prélever le sang dans des tubes à double paroi contenant de l'eau à 40°, de centrifuger immédiatement, de décanter le plasma et de laisser coaguler pour prélever ensuite le sérum. On procède de même pour la récolte des hématies. Toutes les autres manipulations doivent se passer dans une chambre-étuve dont la température est fixée à 37°.

Quelle que soit en effet l'opinion (3) que l'on adopte sur le rôle du refroidissement dans l'hémolyse du phénomène de Donath et Landsteiner, il n'en est pas moins important de distinguer un type d'action hémolytique du sérum sur les hématies se produisant en dehors de tout abaissement de température, d'un autre type d'action

(1) Sauvage et Vincent. Soc. obstét. et gyn. de Paris, mars 1913, p. 156.

(2) J. Troisier et G. Laroche. *Anémie hémolysinique avec autolysine libre dans le sérum.* Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, séance du 21 novembre 1913, p. 583.

(3) Voir thèse de Solin.

hémolytique où le refroidissement du mélange, même minime dans certains cas, apparaît comme la condition déterminante principale.

Au cours de nos recherches, d'une part sur un total de vingt malades anémiques, d'autre part sur un total de sept malades anémiques dont le sérum présentait des propriétés isolytiques ou isosensibilisatrices, nous n'avons jamais constaté la présence de propriétés autohémolytiques soit par la technique classique, soit en utilisant un procédé identique à celui que nous décrivons pour la recherche de l'isosensibilisatrice hémolytique.

B. — Pouvoir hémolytique du sérum sur les globules humains normaux : isolysine.

Technique. — Nous avons utilisé, pour la recherche du pouvoir isohémolytique, la technique préconisée par J. Troisier dans sa thèse : à 20 gouttes de sérum frais, on ajoute 1 goutte d'hématies normales lavées, on porte à l'étuve à 37° et on note les résultats après une demi-heure de séjour à l'étuve. Sur un total de 20 cas d'anémie de types divers, dont les sérums ont été examinés, pour la plupart, à diverses reprises, nous n'avons décelé de propriétés hémolytiques que dans quatre cas. Voici l'énumération de ces différentes observations avec les résultats de la recherche du pouvoir isohémolytique (1).

(1) Le degré de l'hémolyse est noté, dans toutes nos expériences, par comparaison avec une échelle colorimétrique faite extemporanément par laquage dans l'eau distillée des hématies qui servent à la recherche du pouvoir hémolytique.

Observation I. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

Pouvoir isolytique.

8 décembre 1912. .	+	(1/5	de l'hémolyse totale).
23 — . .	—		
25 — . .	—		
27 — . .	+	(1/5	de l'hémolyse totale).
31 — . .	—		
2 janvier 1913 . . .	+	(1/5	de l'hémolyse totale).
4 — . . .	—		
14 — . . .	+	(1/5	de l'hémolyse totale).
21 — . . .	+	—	—

Observation II. — Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie.

8 février 1913 . . .	+	(1/10	de l'hémolyse totale).
17 — . . .	—		
24 — . . .	—		
10 mars 1913	—		

Observation III. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

23 avril 1913	—
25 —	—
13 juin 1913	—
4 juillet 1913. . . .	—

Observation IV. — Anémie pernicieuse chez une brightique sans azotémie.

19 avril 1913	—
22 —	—

Observation V. — Anémie pernicieuse cryptogénétique. Evolution prolongée avec rechutes et rémissions.

22 octobre 1912. . . .	+
23 — . . .	—
29 — . . .	—

14 janvier 1913 . . . . —
21 — . . . + (1/5 de l'hémolyse totale).
27 — . . . —
9 février 1913 . . . —
15 — . . . . —
27 — . . . —
6 mars 1913 . . . . + (1/10 de l'hémolyse totale).
16 — . . . . —
3 juillet 1913. . . . —
15 — . . . . —

Observation VI. — Cancer de l'estomac (anémie 2e degré).

5 avril 1913 . . . . —
7 — . . . . —
11 — . . . . + (1/10 de l'hémolyse totale).

Observation VII. — Anémie du 3e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies répétées.

19 avril 1913 . . . . —
27 mai 1913 . . . . —
29 juin 1913 . . . . —

Observation VIII. — Anémie symptomatique d'un cancer intestinal avec généralisation péritonéale.

21 avril 1913 . . . . —

Observation IX. — Anémie symptomatique d'un cancer de l'estomac.

7 avril 1913 . . . . —

Observation X. — Purpura chronique.

2 avril 1913 . . . . —

Observation XI. — Anémie du 2e degré chez un tuberculeux chronique avec poussée granulique.

7 avril 1913 . . . . —

Observation XII. — Anémie du 4e degré chez un tuberculeux pulmonaire au cours d'une poussée granulique.

6 avril 1913 . . . . —

Observation XIII. — Anémie du 2e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies.

19 avril 1913 . . . . —

Observation XIV. — Anémie du 2e degré chez une syphilitique (gommes ulcérées du pharynx).

9 juillet 1913. . . . —

Observation XV. — Anémie du 3e degré symptomatique d'un cancer du côlon.

28 juillet 1913. . . . —

Observation XVI. — Anémie du 2e degré au cours d'une tuberculose hépatique et péritonéale.

17 septembre 1913. —

Observation XVII. — Anémie du 2e degré après rupture d'une hématocèle rétro-utérine.

17 septembre 1913. —

Observation XVIII. — Rhumatisme subaigu avec anémie du 3e degré.

20 septembre 1913. . —

Observation XIX. — Anémie de type pernicieux avec splénomégalie chez une hérédosyphilitique.

10 juin 1913 . . . . —
28 juillet 1913. . . . —

Observation XX. — Anémie du 3e degré d'origine toxique probable.

5 juillet 1913. . . . —

Nous conclurons de cet exposé pur et simple des faits que dans les états anémiques la présence dans le sérum frais des propriétés isohémolytiques est loin d'être de constatation fréquente, pourvu que l'on ne tienne compte que des hémolyses franches (1/10 au moins de l'hémolyse totale), qu'on lise les résultats après une demi-heure ou une heure au plus du séjour à l'étuve à 37°, et qu'on utilise comme hématies, des hématies de résistance normale.

Nous avons constaté la présence d'une isolysine sérique seulement dans 4 cas sur 20.

La présence ou l'absence des propriétés isolytiques du sérum semble indépendante de la cause et du degré de l'anémie. Nous avons trouvé un pouvoir hémolytique net du sérum dans deux cas d'anémie du 2e degré. Cette propriété était tantôt présente, tantôt absente dans le sérum d'anémie de 4e degré.

C. — Pouvoir hémolytique du sérum sur les globules normaux d'espèces différentes : hétérolysine.

Technique. — Nous avons utilisé pour la recherche du pouvoir hétérolytique du sérum, l'action hémolytique du sérum frais sur les hématies lavées de lapin, suivant le procédé indiqué par Ph. Pagniez dans sa thèse (1) et

(1) Ph. Pagniez. *Actions exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme.* Thèse de Paris, 1903, p. 34.

en comparant chaque fois le pouvoir hémolytique de deux ou trois sérums normaux.

En général avec les sérums normaux, l'hémolyse, nulle dans le tube I (une goutte de sérum) est nette dans le tube II ou III (deux ou trois gouttes de sérum) et totale dans le tube IV ou V (quatre ou cinq gouttes de sérum).

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Observation I. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

23 décembre. .	Tube	IV = H_I	diminution.
	—	X = H non totale.	
25 —	—	IV = H_I	diminution.
	—	X = H non totale.	
2 janvier. . .	—	I = H_I	diminution.
	—	VII = H non totale.	
4 —	—	II = H_I	diminution.
	—	X = H non totale.	
14 —	—	II = H_I	normal.
	—	IV = H totale.	
21 —	—	IV = H_I	diminution.
	—	X = H non totale.	

Observation II. — Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie chez une jeune fille suspecte de tuberculose pulmonaire au début.

8 février. . .	Tube	III = H_I	légère diminution.
	—	V = H totale.	
17 —	—	I = H_I	normal.
	—	IV = H totale.	
24 —	—	V = H_I	diminution nette.
	—	X = H non totale.	
10 mars . . .	—	I = H_I	normal.
	—	IV = H totale.	

Observation V. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

9 février. . .	Tube	III = H_I	diminution.
	—	VIII = H totale.	

17 février. . . .	Tube	II = H_I	diminution.
	—	VIII = H totale.	
27 — . . .	—	IV = H_I	diminution.
	—	VII = H totale.	
6 mars.	—	III = H_I	légère diminution.
	—	VI = H totale.	

Dans ces trois cas, nous constatons l'existence de variations considérables du pouvoir hétérolytique, d'un examen à l'autre. Le point intéressant est que dans ces trois cas, alors que le sérum possède des propriétés isolytique ou isosensibilisatrice nettes, le pouvoir hétérolytique est normal ou *diminué*. Pagniez (*loc. cit.*) signale même diminution du pouvoir hémolytique dans un cas d'anémie pernicieuse progressive et Froin nous a dit avoir observé fait analogue dans un autre cas d'anémie pernicieuse. Cette diminution du pouvoir hémolytique sur des hématies de lapin, d'un sérum isolytique peut sembler d'interprétation difficile. Les recherches que nous poursuivions parallèlement sur le complément et le pouvoir antihémolytique des mêmes échantillons nous ont fourni une explication satisfaisante. Dans l'hémolyse des hématies de lapin par le sérum humain frais normal, trois facteurs au moins entrent en jeu : l'ambocepteur, le pouvoir alexique et le pouvoir antihémolytique du sérum. Chacun de ces trois facteurs peut varier en sens différent modifiant le résultat de l'expérience sans qu'on puisse préciser par cette seule recherche quel est celui, ou quels sont ceux qui l'ont influencé. Le dosage du complément, mais surtout le dosage du pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum (voir le chapitre II) expliquent aisément la diminution du pouvoir hétérolytique constaté. Les sérums dont le pouvoir antihémolytique était le plus

développé se sont montrés les moins hémolytiques vis-à-vis des hématies de lapins. Ainsi nous trouvons :

Observation.	Pouvoir hétérolytique.	Pouvoir antihémolytique thermolabile normal = 1.
—	—	—
II. 17 février.	Normal.	1 (normal).
24 —	Diminué.	10 (augmenté).
V. 9 —	—	20 (très augmenté).
17 —	—	20 —
8 mars.	—	10 (augmenté).

Les différences s'expliquent fort bien par les variations possibles de l'alexine et de la sensibilisatrice. La technique que nous avons suivie pour rechercher le pouvoir antihémolytique thermolabile mettant à l'abri des causes d'erreurs provenant des variations de l'alexine et de la sensibilisatrice, ce procédé est de beaucoup préférable.

La recherche du pouvoir hétérolytique est donc dépourvue de toute signification précise, puisqu'elle est incapable de déterminer quel est le facteur modifié : sensibilisatrice, complément ou antihémolysine.

2° Pouvoir isosensibilisateur du sérum, recherche de l'isosensibilisatrice hémolytique.

Devant l'impossibilité de mettre en évidence, dans la plupart des sérums anémiques, aucune propriété isohémolytique par la méthode classique, mais surtout devant la disparition intermittente, dans certains cas (obs. I et V), du pouvoir isolytique nettement constaté à d'autres examens, nous nous sommes demandé si les résultats négatifs fournis par la méthode classique étaient réellement dus à l'absence ou à la disparition de l'hémolysine,

ou si l'action de celle-ci n'était pas supprimée par l'apparition dans le sérum de propriétés nouvelles, antihémolytiques. Les propriétés hémolytiques constatées jusqu'à présent dans tous les caractères des hémolysines à deux constituants : sensibilisatrice et complément, il était logique de chercher tout d'abord à résoudre la question de l'existence dans les sérums étudiés d'une antisensibilisatrice hémolytique. On pouvait utiliser une méthode analogue à celle qu'Ehrlich et Morgenroth, en 1899, utilisèrent pour démontrer les propriétés des sensibilisatrices artificielles. Nous insistons sur ce fait que ces auteurs firent leurs recherches avec des *sensibilisatrices artificielles en utilisant le sérum chauffé d'animaux préparés par des injections d'hématies de provenance étrangère* et qu'il est classique d'admettre que les *sensibilisatrices naturelles* des sérums ne se fixent pas sur les hématies.

Les recherches que nous avons poursuivies sur ce sujet avec notre maître, le professeur F. Widal, ont été résumées dans une note à la Société de biologie (1).

Technique. — On dispose six tubes à hémolyse. Dans les deux premiers, on verse 20 gouttes du sérum à étudier, prélevé par ponction veineuse et non chauffé ; dans les deux suivants 20 gouttes d'un sérum normal ; dans les deux derniers 20 gouttes de la solution de NaCl à 9 p. 1000. On ajoute dans tous les tubes une goutte d'hématies humaines normales lavées. Les tubes 2, 3,

(1) *Contribution à l'étude des sensibilisatrices hémolytiques naturelles des sérums humains. Nouvelle technique de recherche de l'isosensibilisatrice. Résultats de l'examen de cinquante sérums normaux et pathologiques*, par F. Widal et R.-J. Weissenbach. Bulletin de la Société de biologie. Séance du 26 juillet 1913.

4, 5, et 6 servent de témoins; ils sont indispensables. On laisse à l'étuve à 37° pendant une demi-heure. On centrifuge, on décante le sérum, on lave une fois les hématies. On ajoute 20 gouttes de solution de NaCl à 9 p. 1000 dans les tubes n°s 2, 4 et 6; dans les tubes n°s 1, 3 et 5, 15 gouttes de NaCl et 5 gouttes de sérum frais de cobaye, comme alexine, dose qui nous a paru toujours suffisante après plusieurs essais comparatifs. On note les résultats après un nouveau séjour d'une demi-heure à l'étuve à 37°.

Tubes	1	2	3	4	5	6	
Sérum	20	20	»	»	»	»	
— normal	»	»	20	20	»	»	
NaCl 9 p. 1000	»	»	»	»	20	20	gouttes.
Hématies humaines normales lavées	1	1	1	1	1	1	—

Une demi-heure à l'étuve à 37°. Centrifuger. Laver une fois les hématies; puis ajouter :

Tubes	1	2	3	4	5	6	
NaCl 9 p. 1000	15	20	15	20	15	20	gouttes.
Sérum frais de cobaye . . .	5	0	5	0	5	0	—

Une demi-heure à l'étuve à 37°.

L'absence d'hémolyse dans le tube 6 démontre que les diverses manipulations, dans le temps nécessité par l'expérience, ne sont pas capables d'altérer les hématies. L'absence d'hémolyse dans le tube 5 démontre que le sérum de cobaye, est, à la dose employée, sans action sur les hématies utilisées. L'absence d'hémolyse dans le tube 5 démontre que le sérum de cobaye, est, à la dose employée, sans action sur les hématies utilisées. L'absence d'hémolyse dans les tubes 3 et 4 montre que

le sérum normal avec ou sans addition ultérieure d'alexine est de même sans action sur les hématies. L'absence d'hémolyse dans le tube 2, démontre que le sérum étudié est incapable, sans alexine, de dissoudre les hématies. L'hémolyse, si on la constate dans le premier tube seul, démontre que, pendant le temps de contact à l'étuve du sérum et des globules, ceux-ci se sont sensibilisés et que l'addition d'alexine à dose convenable en provoque l'hémolyse.

Les propriétés hémolytiques, ainsi mises en évidence dans certains sérums, présentent les caractères des *sensibilisatrices* : résistance au chauffage à 56° pendant une demi-heure, disparition après chauffage à 66-68°, fixation à 0° sur les hématies. Le sérum mis en contact avec une quantité suffisante de globules rouges perd le pouvoir de sensibiliser des hématies neuves; conservé en tubes bouchés, à l'obscurité et à la température du laboratoire, le sérum garde longtemps (jusqu'à trois mois pour un échantillon) ses propriétés sensibilisatrices.

Quand l'épreuve d'un sérum doit donner un résultat positif, l'hémolyse est toujours précédée d'agglutination. On pourrait se demander si l'hémolyse constatée après addition de l'alexine n'est pas due à une action différente de l'action combinée d'une sensibilisatrice et de complément et si l'agglutination, en altérant mécaniquement les globules ne favorise pas l'hémolyse en dehors de toute action spécifique. L'expérience suivante permet de rejeter cette hypothèse.

On met en contact dans un premier tube, une demi-heure à l'étuve, XX gouttes du sérum sensibilisant et I goutte d'hématies humaines lavées. On centrifuge, on

décante soigneusement le sérum surnageant et on le met à nouveau en contact dans un second tube une demi-heure à l'étude avec I goutte d'hématies humaines lavées. On centrifuge à nouveau, on rejette le sérum. Les hématies du tube n° 1 et du tube n° 2 sont alors lavées, centrifugées, additionnées de V gouttes de sérum de cobaye frais et de XV gouttes de la solution de NaCl à 7,5 p. 1000. Les deux tubes sont portés à l'étuve à 37° et une demi-heure après on lit les résultats. On constate alors que les hématies du tube 1 sont hémolysées, l'hémolyse est nulle dans le tube 2. Dans les deux tubes, les hématies étaient avant l'addition d'alexine fortement agglutinées. Cette expérience démontre que l'hémolyse ne dépend pas d'un phénomène mécanique par agglutination des hématies puisque l'agglutination était égale dans les deux tubes. Les hématies du premier tube ont fixé la sensibilisatrice entière et une partie de l'agglutinine très abondante, elles ont hémolysé après addition d'alexine. Les hématies du second tube, mises en présence d'un sérum dépourvu de sensibilisatrice mais encore agglutinant se sont agglutinées mais n'ont pas hémolysé en présence d'alexine. Il faut d'ailleurs, comme nous l'avons fait dans nos recherches, tenir compte exclusivement d'une hémolyse nette, le dixième au moins de l'hémolyse totale. Un sérum normal ne provoque jamais trace d'hémolyse.

Etant donné l'existence de ce pouvoir sensibilisateur démontrée pour certains sérums, il n'en est pas moins curieux de constater que, tant que sérum et globules sont en présence, l'hémolyse ne se produit pas. Il ne s'agit pas d'un simple défaut de complément dans le sérum étudié, car l'addition à ce sérum d'alexine de cobaye ne

provoque pas l'hémolyse que produit une dose égale et même beaucoup moindre, lorsque les globules sont séparés du sérum. D'ailleurs ajouté à un complexe lapin-antihumain ou lapin-antimouton, le sérum étudié présente le plus souvent un pouvoir alexique de fort peu inférieur à celui de sérums normaux pris comme témoins. Il ne s'agit pas non plus de propriétés antisensibilisatrices, puisque pendant le temps de contact du sérum et des globules, ceux-ci se sont sensibilisés. Nous exposerons dans le chapitre consacré à l'étude des propriétés antihémolytiques des sérums dans les états anémiques, les expériences qui nous ont permis de préciser en partie la nature de cette action inhibitrice.

L'ensemble des résultats obtenus par l'application de cette modification de technique à un total de 71 sérums normaux et pathologiques nous permet de la considérer comme un procédé plus sensible, mais légitime, pour déceler la présence dans le sérum humain de propriétés isohémolytiques, procédé auquel il faudra recourir chaque fois que la méthode classique donnera un résultat négatif. C'est de plus un moyen indirect de mettre en évidence dans le sérum l'existence de propriétés antagonistes empêchant l'hémolyse.

La recherche de l'isosensibilisatrice nous a donné un *résultat constamment négatif* avec les sérums suivants provenant d'individus normaux ou atteints d'affections variées, mais ne présentant pas d'anémie marquée.

Individus normaux	15 cas.
Asystolie	3 —
Aortite syphilitique.	1 —
Hypertension.	2 —

Néphrite chronique sans azotémie	1 cas.
— avec —	1 —
Albuminurie	2 —
Artériosclérose	3 —
Érythème pneumococcique	1 —
Pneumonie	2 —
Ictère catarrhal	1 —
Syphilis secondaire	12 —
Tuberculose (1re période)	2 —
Grippe	1 —
Fièvre typhoïde	1 —
Convalescence de rhumatisme articulaire aigu.	1 —
	49 cas.

En dehors des cas d'anémies sans ictère qui font spécialement le sujet de nos recherches, nons avons constaté la présence de l'isosensibilisatrice dans le sérum (dépourvu de pouvoir isolytique par le procédé classique) des deux individus suivants :

1° Vo... Ancien ictère hémolytique acquis, actuellement guéri.

8 mars. Globules rouges = 4.120.000 par millimètre cube.
Isosensibilisatrice = présente (1/5 de l'hémolyse totale).
27 mai. Globules rouges = 3.490.000 par millimètre cube.
Isosensibilisatrice = présente (1/5 de l'hémolyse totale).

2° Ma... Ictère hémolytique acquis en poussée.

Recherche de l'isosensibilisatrice dans le sérum au cours des états anémiques.

Nous noterons simplement ici, observation par observation, les résultats de nos recherches.

Observation I. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

31 décembre 1912. . . . . +
2 janvier 1913. . . . . +

4 janvier 1913. . . . . +
14 — . . . . . +
21 — . . . . . +

Observation II. — Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie.

8 février. . . . . +
17 — . . . . . +
24 — . . . . . +
10 mars . . . . . +

Observation IV. — Anémie pernicieuse chez un brightique.

19 avril . . . . . +
22 — . . . . . —

Observation V. — Anémie pernicieuse cryptogénétique. Evolution prolongée avec rechutes et rémissions.

14 janvier . . . . . +
21 — . . . . . +
27 — . . . . . +
9 février . . . . . +
15 — . . . . . +
27 — . . . . . +
6 mars . . . . . +
16 — . . . . . +
3 juillet. . . . . —
15 — . . . . . —

Observation VI. — Cancer de l'estomac (anémie 2e degré).

5 avril . . . . . +
7 — . . . . . +
11 — . . . . . +

Observation VII. — Anémie du 3e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies répétées.

19 avril . . . . . —
27 mai . . . . . +
29 juin. . . . . —

Observation XII. — Anémie du 4e degré chez un tuberculeux pulmonaire au cours d'une poussée granulique.

6 avril . . . . . +

Observation XVII. — Anémie du 2e degré après rupture d'une hématocèle rétro-utérine.

17 septembre. . . . . +

Observation XIX. — Anémie de type pernicieux avec splénomégalie, chez une hérédosyphilitique.

10 juin. . . . . —
28 juillet. . . . . +

L'isosensibilisatrice était absente à tous les examens du sérum des malades des observations III, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVIII, XX.

Nous avons donc trouvé plus souvent l'isosensibilisatrice présente dans le sérum d'individus atteints d'anémie grave de type pernicieux (5 fois sur 6 : obs. I, IV, V, XII, XIX); mais nous avons aussi rencontré même propriété dans le sérum d'individus atteints d'anémie du 3e degré (obs. VII), et même du 2e degré (obs. II, VI et XVII).

Si nous envisageons nos observations en les groupant par classe étiologique nous constatons :

Sur 3 observations d'anémie pernicieuse cryptogénétique, l'isosensibilisatrice était présente dans le sérum dans deux cas (obs. I et V), constamment absente dans un cas (obs. III);

Sur 3 observations d'anémie pernicieuse symptomatique, l'isosensibilisatrice était présente dans le sérum

dans chaque cas (obs. IV : mal de Bright; obs. XII : tuberculose; obs. XIX : hérédosyphilis);

Dans 1 cas d'anémie splénomégalique du 2e degré d'origine inconnue (obs. II), l'isosensibilisatrice était présente;

Sur 4 cas d'anémie symptomatique de cancer l'isosensibilisatrice était présente une fois (obs. VI), absente trois fois (obs. VIII, IX et XV);

L'isosenbilisatrice était encore présente dans le sérum dans 1 cas d'hémorragies par fibrome (obs. VII); et dans 1 cas d'anémie du 2e degré par hématocèle (obs. XVII);

L'isosensibilisatrice était absente du sérum dans 1 cas d'anémie par hémorragies par fibrome (obs. XIII), dans 1 cas d'anémie avec purpura (obs. X), dans 2 cas d'anémie chez des tuberculeux (obs. XI et XVI), dans 1 cas d'anémie du 3e degré par intoxication chronique benzinique (obs. XX).

De l'exposé pur et simple des faits nous tirerons les conclusions suivantes : La présence de l'isosensibilisatrice dans le sérum, au cours des états anémiques, est de constatation plus fréquente que celle du pouvoir isohémolytique. Dans cinq observations, à tous les examens, le pouvoir isolytique faisait défaut mais l'isosensibilisatrice était présente dans le sérum. Dans trois observations où le sérum possédait, par intermittences, un pouvoir isolytique facilement décelable par la méthode classique, l'isosensibilisatrice était constamment présente. Dans un cas (obs. V) suivi pendant près de six mois, le sérum s'est montré doué, par intermittences, de propriétés isohémolytiques faibles, l'isosensibilisatrice était constamment présente; un nouvel

examen pratiqué trois mois plus tard montrait le sérum dépourvu de toute propriété isohémolytique ou isosensibilisatrice.

En bloc, sur vingt observations d'anémie de degré et de cause divers nous constatons la présence de l'isosensibilisatrice dans neuf cas.

La présence ou l'absence de l'isosensibilisatrice dans le sérum semble indépendante de la cause et même du degré de l'anémie.

3° Les propriétés hémolytiques thermostabiles du sérum.

Les propriétés hémolytiques que nous avons étudiées dans les deux chapitres précédents appartiennent au groupe des hémolysines à deux constituants; elles sont analogues, sinon identiques, à celles que fait apparaître dans le sérum d'un individu d'une espèce déterminée, l'injection d'hématies provenant d'un individu d'espèce différente. Parmi les caractères qui permettent de les distinguer des autres propriétés hémolytiques un surtout est important : après chauffage à 55-56° l'action hémolytique du sérum disparaît, elle réapparaît par addition d'un sérum alexique frais; le sérum chauffé conserve son pouvoir de sensibiliser les hématies, mais l'hémolyse ne se produit qu'en présence de complément. La disparition du pouvoir hémolytique, après chauffage à 55-56° et comme corollaire la nécessité de la présence du complément, pour la production de l'hémolyse sont les caractères les plus importants de ce type de propriétés hémolytiques, bien mis en évidence par les travaux de Bordet et d'Erlich.

Parmi les substances organiques, capables de provoquer l'hémolyse, il en est d'autres, au contraire, qui conservent leurs propriétés hémolytiques après chauffage à 55-56° et qui agissent sans l'aide d'un complément.

Ce double caractère suffit à différencier leurs propriétés hémolytiques des propriétés précédemment étudiées. Les substances hémolytiques extraites des corps microbiens, les substances hémolytiques des extraits ou macérations d'organes (rate, pancréas) appartiennent à cette seconde catégorie.

Dans nos recherches, nous avons toujours vérifié si le sérum, quand il était hémolytique, perdait par chauffage à 55-56° ses propriétés ; nous avons par les épreuves appropriées, vérifié que l'hémolyse était bien due à l'action combinée du complexe sensibilisatrice + complément.

Une seule fois, au cours de nos recherches, nous avons pu mettre en évidence dans le sérum d'un anémique l'existence de propriétés lytiques qui résistaient au chauffage à 55-56° et agissaient sans le concours du complément. Ce fait, quoique unique, nous paraît mériter de retenir l'attention.

Il s'agit du malade Mo... de l'observation VI, atteint d'anémie du deuxième degré au cours d'un cancer de l'estomac avec propagation hépatique. Avec le sérum, prélevé le 5 avril par ponction veineuse, nous avons fait les expériences suivantes :

1° Le sérum frais, mis à l'étuve à 37° en présence des globules du malade ne provoque ni agglutination, ni hémolyse.

2° En utilisant la technique de recherche de la sensibi-

lisatrice hémolytique, même résultat négatif avec le sérum et les globules des malades.

3° Le sérum frais mis à l'étuve à 37° en présence de globules humains normaux les agglutine légèrement, mais ne les hémolyse pas même après deux heures de séjour. Le sérum ne possède donc pas d'isolysine.

4° Recherche de l'isosensibilisatrice :

Tubes	1	2	3	4	5	6	
Sérum Mo... frais	20	20	»	»	»	»	
Sérum humain normal . . .	»	»	20	20	»	»	
NaCl 9 p. 1000.	»	»	»	»	20	20	gouttes.
Hématies humaines normales lavées.	1	1	1	1	1	1	—

1/2 heure à 37°. H = 0

On centrifuge, on lave une fois, puis on ajoute :

Tubes	1	2	3	4	5	6	
NaCl 9 p. 1000.	15	20	15	20	15	20	gouttes.
Sérum frais de cobaye . . .	5	0	5	0	5	0	—
1/2 heure à 37°	H_3	H_2	H_0	H_0	H_0	H_0	—

L'hémolyse s'est donc produite dans les tubes 1 et 2, *en la présence comme en l'absence d'alexine*, un peu plus forte toutefois dans le tube 1 contenant l'alexine. L'expérience recommencée avec deux autres échantillons d'hématies humaines normales donne le même résultat : il ne s'agit donc pas d'une fragilité spéciale des hématies utilisées, comme d'ailleurs l'indiquait déjà l'absence d'hémolyse dans les tubes 3, 4, 5 et 6.

L'expérience ayant été faite avec du sérum frais, on pouvait penser que le complément existant en quantité suffisante dans le sérum, sensibilisatrice et complément s'étaient fixés sur les hématies pendant le premier

séjour à l'étuve, mais que le sérum ayant en outre une action inhibitrice, l'hémolyse ne se produisait qu'après séparation par centrifugation du sérum et des globules. Pour vérifier ce fait nous recommençons l'expérience avec le sérum chauffé une demi-heure et une heure à 56°. Les résultats obtenus sont identiques. Un mois plus tard nous refaisons l'expérience avec le sérum inactivé par vieillissement et nous obtenons encore le même résultat.

Le sérum étudié présente donc bien un pouvoir hémolytique thermostabile résistant au chauffage à 56° et agissant sans le concours du complément.

Fait important, tant que sérum et globules sont en présence l'hémolyse ne se produit pas, les hématies ont absorbé la substance capable de les détruire, mais la présence du sérum semblait empêcher son action. L'hémolyse débute dès que les hématies sont débarrassées du sérum par centrifugation et lavage, même à la température du laboratoire, mais elle n'est complète qu'après une demi-heure de séjour à l'étuve. De plus le sérum est sans action sur les hématies du porteur.

Nous avons retrouvé identiquement mêmes propriétés dans le sérum du 7 avril. Elles faisaient défaut dans le sérum du 11 avril, doué par contre du pouvoir isohémolytique thermolabile et contenant une isosensibilisatrice. Nous pensons d'ailleurs que le sérum du 5 et du 7 avril possédait en plus du pouvoir hémolytique thermostabile, une isosensibilisatrice, car l'addition de complément renforçait l'hémolyse et l'hémolyse produite par le sérum chauffé était nettement moins forte qu'avec le sérum frais.

La constatation de propriétés hémolytiques thermostabiles dans le sérum d'un individu porteur d'un néo-

plasme est un fait des plus intéressants. L'opinion la plus généralement admise pour expliquer le mécanisme de la déglobulisation qui se produit au cours des cancers est que la tumeur sécrète des produits toxiques hémolytiques. Mais jamais aucun fait démonstratif n'est venu confirmer cette hypothèse. Bien au contraire, toutes les fois qu'on put mettre en évidence des propriétés hémolytiques dans le sérum des cancéreux (Blumgarten, Weinberg et Mello, Alessandri, etc.), il s'agissait de propriétés hémolytiques thermolabiles. D'autre part, l'expérimentation a montré que si les extraits des tumeurs ont des propriétés hémolytiques, ces propriétés résistent au chauffage à 56°, qu'elles sont thermostabiles. Il nous semble par conséquent bien difficile d'admettre que la constatation, dans le sérum d'un cancéreux, d'une isolysine thermolabile soit la démonstration de l'origine « hémolysinique épithéliomateuse » (1) de l'anémie, dont les rapports de cause à effet avec le cancer ont depuis longtemps été confirmés par l'obsertion clinique. La constatation dans le sérum de notre malade de propriétés hémolytiques thermostabiles, agissant sans le concours du complément rapprochent par contre les propriétés ainsi mises en évidence des propriétés hémolytiques des extraits de tumeur maligne. Cette constatation, que nous croyons être les premiers à avoir faite, comporte par conséquent une réelle signification.

Nous retiendrons de cette étude que le sérum des anémiques possède parfois des propriétés isohémolyti-

(1) J. Troisier. *Anémie hémolysinique épithéliomateuse*, Gazette des hôpitaux, 9 décembre 1913, n° 140, p. 2221.

ques qui résistent au chauffage à 55-56° et agissent sans le concours du complément. Ces deux caractères suffisent à les différencier des propriétés isohémolytiques le plus fréquemment rencontrées et qui rentrent dans le groupe des hémolysines à deux constituants, sensibilisatrice et complément, nous avons rencontré ces propriétés deux fois seulement et chez le même malade, atteint d'anémie de deuxième degré au cours d'un cancer gastrique.

4° Le pouvoir alexique du sérum.

Nous avons recherché et titré le pouvoir alexique du sérum des malades des observations I, II, III et IV, en ajoutant à une dose fixe de sérum d'un lapin antihumain des quantités décroissantes du sérum frais en présence d'hématies humaines normales. Le début et le taux de l'hémolyse pour une dilution déterminée, fixe, par rapport à des sérums humains normaux, le pouvoir alexique du sérum étudié.

La teneur d'un sérum humain en complément étant au cours de différents états pathologiques et même à l'état normal sujette à de grandes variations, nous ne ferons qu'indiquer, sans en donner le détail, les résultats que nous avons obtenus.

Chez nos quatre malades, le pouvoir alexique était à la plupart des examens nettement diminué, en ce sens que si l'hémolyse débutait pour des doses sensiblement égales du sérum anémique ou d'un sérum normal, elle était toujours beaucoup moins intense pour une dose déterminée de sérum anémique que pour une dose égale de sérum normal.

II. — LES PROPRIÉTÉS ANTIHÉMOLYTIQUES
LE POUVOIR ANTIHÉMOLYTIQUE THERMOLABILE

En étudiant dans les chapitres précédents les propriétés hémolytiques assez fréquemment rencontrées dans les sérums au cours des états anémiques, nous avons déjà signalé que ces sérums semblaient posséder bien souvent des propriétés antagonistes qui, au cours des expériences, empêchaient la constatation des propriétés hémolytiques, qu'une technique appropriée mettait facilement en évidence. C'est ainsi que la méthode de recherche de l'isosensibilisatrice que nous avons utilisée parallèlement à la méthode classique de recherche du pouvoir isolytique nous a donné un pourcentage supérieur de résultats positifs : elle constitue une véritable méthode indirecte de mise en évidence des propriétés antihémolytiques de certains sérums doués en même temps de propriétés lytiques. Par contre, elle ne permet de préciser ni la nature, ni le mode d'action, ni même le degré de l'action antihémolytique. Nous avons cherché par toute une série d'expériences, pratiquées avec la plupart des sérums utilisés dans les recherches précédentes à pénétrer plus avant dans la connaissance de cette action antagoniste de l'hémolyse.

Nous passerons sous silence toutes les recherches faites dans le but de mettre en évidence et de titrer par rapport à des sérums normaux, l'action antisensibilisatrice de ces sérums, apparemment doués de propriétés antihémolytiques. Nous avons opéré dans ce cas avec les *sérums chauffés à 55-56°*, pendant une demi-heure,

comme il est classique de le faire dans toutes les recherches sur les antiambocepteurs. Nous avons utilisé un dispositif expérimental analogue à celui qu'employait Besredka (1) pour démontrer l'existence dans les sérums normaux d'une antisensibilisatrice spécifique naturelle.

En utilisant toujours une sensibilisatrice (sérum antihumain) et un complément (sérum de cobaye) titrés, nous n'avons pas constaté de différence notable entre l'action antihémolytique des sérums d'anémiques et celle des sérums normaux pris comme témoins.

Nous avons obtenu des résultats tout différents en utilisant, au lieu de *sérums privés de complément par chauffage à 55-56° des sérums non chauffés, inactivés par vieillissement.* Nous avons pu ainsi constater que certains sérums provenant d'anémiques étaient doués d'un pouvoir empêchant de l'hémolyse très spécial et dont l'existence à notre connaissance n'a pas encore été signalée. Il s'agit d'un pouvoir antihémolytique parfois très intense, qui existe dans le sérum non chauffé privé de complément par vieillissement et qui disparaît après chauffage à 55-56°. Il n'est pas spécifique, c'est-à-dire qu'il empêche non seulement l'hémolyse des hématies humaines sensibilisées mais aussi l'hémolyse des hématies de provenance étrangère sensibilisées par la sensibilisatrice spécifique.

C'est à l'étude de ce pouvoir antihémolytique thermolabile non spécifique que nous consacrons ce chapitre.

Technique de recherche. — Après de nombreux essais comparatifs nous nous sommes arrêtés au dispositif

(1) Besredka. *Les antihémolysines naturelles.* Annales de l'Institut Pasteur, 1901, p. 785.

expérimental suivant, pour la mise en évidence de ces propriétés antihémolytiques :

Tubes nos	1	2	3	4	5	6	7	
Sérum étudié (I).	1	3	6	10	20	30	0	goutte.
Solution NaCl à 75 p. 1000 .	29	27	24	20	10	0	30	—
Sérum lapin (II) antihumain.	1	1	1	1	1	1	1	—
Alexine (III).	1	1	1	1	1	1	1	—

On laisse le mélange 1 heure à la température du laboratoire, puis on ajoute :

Tubes nos	1	2	3	4	5	6	7	
Hématies humaines (IV) . .	1	1	1	1	1	1	1	goutte.

On porte à l'étuve à 37°. Après une demi-heure de séjour on note les résultats.

Eléments utilisés dans l'expérience.

I. *Sérum.* — Le sérum dont on recherche le pouvoir antihémolytique doit être dépourvu de complément. Le pouvoir antihémolytique étudié disparaissant par chauffage à 56°, ce procédé ne peut être utilisé pour inactiver le sérum. Nous avons fait toutes nos recherches avec des sérums dépouillés de complément par vieillissement : le sérum étant conservé à l'abri de toute infection en tubes stériles, simplement bouchés à l'ouate et gardés dans une armoire à la température du laboratoire. Nous pensons que l'on pourrait tout aussi bien utiliser pour inactiver le sérum l'agitation en présence de l'air ou d'oxygène (1), mais nous n'avons pas, personnelle-

(1) P. Courmont et Dufourt. *De la destruction du complément par l'agitation.* C. R. Soc. de biologie du 8 juin 1912.

ment, employé ce procédé. Il est indispensable de vérifier, avant toute recherche, que le sérum a perdu son pouvoir complémentaire en s'assurant qu'il est incapable de réactiver même à grosses doses un couple hémolytique « sérum de lapin antihumain inactivé + hématies humaines lavées ».

II. *Sérum de lapin antihumain. Sensibilisatrice.* — Nous avons utilisé comme sensibilisatrice le sérum de lapin préparé par des injections d'hématies humaines. Nous avons toujours, dans une expérience préliminaire, titré la sensibilisatrice en présence d'un excès de complément et utilisé, dans l'expérience définitive une, dose de sérum hémolytique deux fois supérieure à la dose limite capable de produire, à la même dilution, l'hémolyse d'une même quantité de globules rouges. Le titrage exact de la sensibilisatrice est particulièrement important, quand on veut comparer l'action antihémolytique exercée par le sérum sur des hématies humaines, et sur des hématies étrangères sensibilisées par les sensibilisatrices spécifiques.

III. *Alexine.* — Nous avons utilisé comme sérum alexique le sérum de cobaye conservé 24 heures à la température du laboratoire. Un titrage préalable fixe pour le complément, comme pour la sensibilisatrice, la dose à utiliser. Nous avons toujours employé une quantité de sérum de cobaye double de la quantité minima nécessaire pour produire en présence de la dose préalablement fixée de sensibilisatrice, à la même dilution, l'hémolyse d'une même quantité de globules rouges.

IV. *Hématies humaines.* — Les hématies sont prélevées par ponction veineuse dans des tubes contenant 5 centimètres cubes de solution isotonique d'oxalate de

potasse. Elles sont lavées trois fois dans la solution de chlorure de sodium à 7,5 p. 1000. On revient au volume initial du sang prélevé, qu'on étend de 4 fois son volume de NaCl 7,5 p. 1000. On utilise par tube une goutte de cette dilution (hématies normales diluées à 20 p. 100).

Pour éviter le plus possible les causes d'erreur qui peuvent se produire malgré le titrage préalable de la sensibilisatrice et du complément, nous avons toujours étudié simultanément un grand nombre de sérums chauffés et non chauffés (soit dix sérums pathologiques et cinq sérums normaux) et fait figurer fréquemment, dans des expériences ultérieures, des sérums déjà étudiés. Nous n'avons jamais constaté de différences importantes d'un examen à l'autre.

Un sérum normal dépourvu de complément par vieillissement, qu'il ait été ou non chauffé une demi-heure à 55-56° empêche, s'il est employé à certaines doses, l'action hémolytique d'un mélange sensibilisatrice + complément. Dans le dispositif expérimental que nous avons adopté, l'hémolyse est toujours totale dans les tubes 1, 2, 3, 4, et nulle parfois dans le tube 5, toujours dans le tube 6, c'est-à-dire que 20 gouttes ou 30 gouttes de sérum humain normal empêchent l'action du mélange hémolytique au taux utilisé dans l'expérience. Pour une même expérience, l'hémolyse est toujours arrêtée dans le même tube pour tous les sérums normaux. De nombreux sérums pathologiques éprouvés dans les mêmes conditions se sont comportés exactement comme des sérums normaux.

Certains sérums pathologiques privés de complément par vieillissement mais non chauffés annihilent l'action

hémolytique du mélange sensibilisatrice + complément à des doses très inférieures aux sérums normaux témoins. Ainsi, pour le même dispositif expérimental, l'hémolyse, franche dans le tube 1 est nulle dans les tubes 2, 3, 4, 5 et 6. Dans les mêmes conditions expérimentales, trois gouttes du sérum étudié ont donc la même action antihémolytique que trente gouttes de sérum normal.

Si, au lieu de sérum privé de complément par vieillissement, on utilise le même sérum chauffé une demi-heure à 55-56°, l'hémolyse se produit dans les tubes 1, 2, 3, 4, 5; elle fait défaut dans le tube 6. Le sérum chauffé se comporte comme un sérum normal. Le pouvoir antihémolytique qui le différenciait d'un sérum normal a disparu par le chauffage.

En appelant 1 le pouvoir antihémolytique d'un sérum normal ou du sérum chauffé suivant que l'arrêt de l'hémolyse s'est produit dans le tube 5 ou 6, un calcul simple détermine le taux du pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum étudié. Quand l'examen porte simultanément sur un grand nombre de sérums normaux et pathologiques et quand, fait habituel, les différences sont marquées, malgré les causes d'erreur inhérentes à ces sortes de recherches, les résultats obtenus ont un réel intérêt de l'existence de ce pouvoir antihémolytique est hors de contestation.

Les résultats de l'expérience pour un même sérum ne sont pas modifiés :

1° Si on laisse une demi-heure au lieu d'une heure, ou 2, 3, 4 et 5 heures au lieu d'une heure, au contact dans le premier temps de l'expérience le sérum étudié, la sensibilisatrice et le complément.

2° Si pendant le premier temps de l'expérience, le mélange est laissé à la température du laboratoire (15 à 18°) ou à l'étuve à 37°.

3° Si on ajoute d'abord au sérum étudié soit la sensibilisatrice seule, soit le complément seul pourvu qu'un temps suffisant (une demi-heure environ) sépare l'addition de l'un ou l'autre de ces éléments de l'addition des hématies.

4° Si on augmente dans certaines proportions la quantité de la sensibilisatrice : de une à huit fois la dose minima pour une de nos expériences.

5° Si dans le deuxième temps de l'expérience, on prolonge le séjour à l'étuve (2 heures au lieu de 30 minutes).

Les résultats de l'expérience pour un même sérum sont, au contraire, considérablement modifiés :

1° Si on augmente ou si on diminue la quantité de complément utilisé, sans que l'augmentation de l'effet hémolytique soit exactement proportionnelle à l'augmentation de la dose de complément.

Avec un des sérums étudiés, pour une dose de complément, nous obtenions :

Tube	1	2	3	4	5	6
	H_T	H_O	H_O	H_O	H_O	H_O

Avec une dose quadruple :

Tube	1	2	3	4	5	6
	H_T	H_T	H_μ	H_O	H_O	H_O

Avec une dose huit fois supérieure :

Tube	1	2	3	4	5	6
	H_T	H_T	H_T	H_T	H_O	H_O

La mise en évidence des propriétés antihémolytiques d'un sérum n'est donc pratiquement possible qu'en présence d'une dose de complément voisine de la dose minima capable de produire l'hémolyse.

2° Si, au lieu de l'ordre suivi dans le dispositif expérimental, on ajoute au sérum étudié les hématies dans un premier temps, puis à la fois la sensibilisatrice et le complément. Dans ce cas, l'hémolyse se produit également pour les mêmes dilutions avec un sérum normal et les sérums pathologiques. Pendant le temps de contact des globules et du sérum, pourtant doué de propriétés antihémolytiques, les hématies n'ont acquis aucune propriété nouvelle.

3° Si en modifiant le dispositif expérimental on laisse une heure au contact le sérum, la sensibilisatrice et les globules, puis qu'on ajoute le complément aux globules centrifugés et lavés. L'hémolyse, dans ce cas, se produit dans tous les tubes, la présence du sérum n'ayant en rien empêché la sensibilisation.

Le pouvoir antihémolytique dont l'existence est ainsi mise en évidence dans certains sérums, n'est pas *spécifique*. En effet, ces sérums empêchent tout aussi bien l'hémolyse d'hématies quelconques (hématies de mouton dans nos expériences) sensibilisées par un sérum spécifique (sérum lapin-antimouton) que l'hémolyse des hématies humaines en présence d'un sérum lapin-antihumain. Il ne semble pas exister de différence si l'on utilise comme hématies dans l'expérience, soit des hématies humaines normales, soit des hématies provenant du sujet même qui a fourni le sérum.

De plus l'action empêchante se manifeste non seulement vis-à-vis du sérum de cobaye utilisé comme alexine,

mais tout aussi bien si on emploie comme complément du sérum humain normal frais.

Quel est le mécanisme de l'action inhibitrice exercée? La réponse à cette question est assez difficile à donner. On peut affirmer qu'il ne s'agit pas d'une réaction analogue à celle qu'on obtient avec les sérums antihémolytiques d'immunisation. Le rôle joué par les albumines hétérogènes peut être éliminé puisqu'il s'agit de propriétés spontanément acquises par les sérums étudiés en dehors de toute intervention thérapeutique, en particulier en l'absence de toute injection de sérum animal. D'ailleurs, l'absence de spécificité d'une part et la thermolabilité sont deux caractères absolus de différenciation entre l'action antihémolytique observée et la véritable fixation du complément obtenue par la mise en présence d'une albumine dissoute et de l'anticorps correspondant.

Comme nous avions, au début de nos recherches, constaté la présence du pouvoir antihémolytique du sérum exclusivement chez des malades, grands anémiques, pour lesquels on pouvait admettre la réalité d'un processus de destruction des hématies, nous nous étions demandé si le sérum en question ne pouvait pas être chargé des produits albuminoïdes provenant de la désintégration des globules rouges et jouer le rôle d'un « antigène dissous ». L'antigène mis en présence de son anticorps (sensibilisatrice du sérum de lapin préparé par des injections d'hématies humaines lavées) s'unit à lui et fixe le complément dans le premier temps de l'expérience : lorsqu'on ajoute les hématies, dans le deuxième temps de l'expérience, l'hémolyse ne se produit pas, le complément libre faisant défaut. Le pouvoir antihémo-

lytique étudié se rapprocherait donc, sans lui être identique, du pouvoir antihémolytique exercé par les autolysats aseptiques de globules rouges décrit par Sacerdotti et Giampalmo (1).

Cette interprétation n'est pas valable. La disparition du pouvoir antihémolytique par chauffage à 55-56° suffirait à différencier cette propriété de la fonction antigène qui n'est pas modifiée à cette température. D'autre part, l'absence de spécificité de la fonction inhibitrice montre à l'évidence que l'intervention d'un complexe antigène-anticorps spécifique, n'intervient pas dans le premier temps de l'expérience puisqu'on peut utiliser, par exemple, au lieu de sérum antihumain, un sérum antimouton.

La dernière hypothèse reste celle d'une action empêchante dirigée sur le complément; mais s'agit-il d'une action « antiréactive » dans le sens de Bordet et Gay ou d'une véritable « action anticomplémentaire » dans le sens d'Erlich et Morgenroth et dans ce cas quel est celui des deux constituants du complément, chaînon moyen ou chaînon terminal, sur lequel porte cette action? Aucune de nos recherches ne nous permet encore de conclure; seuls des faits nouveaux pourront apporter une réponse à ces questions. Il n'en reste pas moins tout à fait intéressant de voir disparaître, par le chauffage à 55-56°, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que la propriété complémentaire, la propriété anticomplémentaire de certains sérums. Ce fait n'est pas en contradiction avec les idées actuellement admises sur la double fonction du chaînon moyen du complément.

(1) Giampalmo. *Pathologica*, 15 septembre 1910.

La thermolabilité et l'absence de spécificité sont les deux caractéristiques de cette propriété nouvelle acquise par certains sérums humains; elles permettent de la distinguer des autres propriétés antihémolytiques naturelles et artificielles des sérums humains décrites jusqu'à ce jour.

L'antisensibilisatrice (Besredka, Erlich et Morgenroth, Bordet) résiste au chauffage à 55-56°, elle est spécifique.

Les propriétés antihémolytiques des sérums décrites et étudiées par Camus et Gley, Muller, Neisser et During, quoique nullement spécifiques, persistent après chauffage du sérum à 55-56°.

La disparition du pouvoir antihémolytique après chauffage du sérum à 55-56° permet de même de distinguer cette propriété des propriétés antihémolytiques de certaines substances chimiques, sels, lipoïdes, cholestérine, etc.

Nous n'avons pas connaissance qu'un pouvoir antihémolytique thermolabile et non spécifique ait été observé dans le sérum humain. La seule constatation analogue que nous ayons pu découvrir est celle de Meltzer et Sallant (1) qui ont démontré l'existence, dans le sérum de lapins néphrectomisés, d'un corps antihémolytique détruit par le chauffage à 58°.

Nous avons recherché l'existence du pouvoir antihémolytique thermolabile dans le sérum de six individus normaux, et pour chacun de ces sérums, à plusieurs reprises puisqu'ils servaient de témoins dans nos expé-

(1) Cités par Sachs, in Kraus et Levaditi. *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitat forschung* (actions antihémolytiques).

riences. Ces sérums se sont montrés dépourvus de toute propriété antihémolytique modifiée par le chauffage; le sérum inactivé par chauffage une demi-heure à 55-56° ou le sérum inactivé par vieillissement était doué du même pouvoir empêchant.

Nous avons fait la même recherche avec des sérums provenant d'individus atteints d'affections diverses, mais ne provenant pas d'anémie. Tous ces sérums se sont comportés comme des sérums normaux.

Ces cas se répartissent ainsi :

Hypertension	1 cas.
Néphrite chronique sans azotémie	1 —
Albuminurie	2 —
Syphilis secondaire	2 —
Pneumonie	1 —
Diabète	1 —
Tuberculose pulmonaire 1re période	2 —

Ce total de dix sérums est insuffisant pour permettre de se faire une opinion sur l'absence du pouvoir antihémolytique thermolabile, au cours de ces états pathologiques.

Nous avons recherché le pouvoir hémolytique thermolabile dans le sérum de neuf malades atteints d'anémie de causes diverses. Pour cinq d'entre eux la recherche a été répétée avec des échantillons de sérum prélevés à plusieurs jours d'intervalle. Voici, classé par observation, le résultat de chaque examen (1).

(1) Le chiffre inscrit fixe le taux du pouvoir empêchant rapporté au sérum normal d'une part et au sérum pathologique étudié après chauffage. Ainsi : pouvoir antihémolytique = 10 signifie qu'une dose du sérum étudié produisait le même effet antihémolytique qu'une dose dix fois plus considérable de sérum normal, ou du même sérum après une demi-heure de chauffage à 56°. Nous rappelons que ces recherches ont toujours porté simultanément sur plusieurs sérums normaux ou pathologiques.

Observation II. — Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie.

8 février. .	= 1	Globules rouges. .	2.250.000	par mm³
18 — . .	= 1	— — . .	3.000.000	—
24 — . .	= 10	— — . .	2.300.000	—
10 — . .	= 1	— — . .	3.400.000	—

Observation III. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

23 avril. . .	= 20	Globules rouges. .	1.450.000	par mm³
25 — . . .	= 2	— — . .	1.325.000	—
3 mai. . .	= 20	— — . .	900.000	—

Observation IV. — Anémie pernicieuse chez une brightique sans azotémie.

19 avril. . .	= 20	Globules rouges. .	700.000	par mm³
22 — . . .	= 20	— — . .	380.000	—

Observation V. — Anémie pernicieuse cryptogénétique. Evolution prolongée avec rechutes et rémissions.

21 janvier. .	= 5			
27 — . .	= 1	Globules rouges. .	620.000	par mm³
9 février. .	= 20			
17 — . .	= 20	— — . .	750.000	—
27 — . .	= 1	— — . .	750.000	—
6 mars . .	= 10	— — . .	860.000	—
16 — . .	= 5	— — . .	2.000.000	—

Observation VII, — Anémie du 3e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies répétées.

19 avril. . .	= 1	Globules rouges. .	1.430.000	par mm³
27 mai . . .	= 1	— — . .	2.570.000	—

Observation IX. — Anémie symptomatique d'un cancer de l'estomac,

7 avril. .	= 1	Globules rouges. .	2.120.000	par mm³

Observation X. — **Purpura chronique.**

2 avril. . .	= 1	Globules rouges. .	2.070.000 par mm³

Observation XIII. — **Anémie du 2e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies.**

19 avril. . .	= 20	Globules rouges. .	3.060.000 par mm³

Enfin examiné à ce point de vue, le sérum d'une femme atteinte d'ictère hémolytique acquis en poussée nous a de même donné un résultat positif : le pouvoir antihémolytique thermolabile était égal à 20.

Nous avons donc constaté l'apparition du pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum dans six cas d'états anémiques sur neuf étudiés.

Remarquons toutefois que pour les trois cas qui nous ont donné un résultat négatif, la recherche n'a pu être pratiquée seulement qu'une fois (obs. IX et X) ou deux fois (obs. VII). Or comme on peut le constater dans l'observation V, le pouvoir antihémolytique thermolabile est sujet à variations suivant les examens.

Dans les cas positifs, il s'agit d'anémies d'étiologie différente, anémies cryptogénétiques, anémie d'un ictère hémolytique en poussée, et même anémie symptomatique d'hémorragies utérines (obs. IX).

Si on excepte l'observation II (anémie avec hépatomégalie et splénomégalie) et l'observation IX (anémie secondaire à des hémorragies utérines), il s'est toujours agi d'anémies graves, du troisième et du quatrième degré. Toutefois, même au cours d'états anémiques graves, le pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum peut faire défaut, au moins par intermittence.

Recherché à plusieurs reprises chez le même malade,

le pouvoir antihémolytique thermolabile, présente de grandes variations. Ces variations semblent indépendantes de l'apparition de la fragilité globulaire; elles semblent par contre nettement en rapport avec l'intensité de la rénovation sanguine jugée par la formule hématologique, l'augmentation de la résistance maxima (voir chap. II) et l'évolution ultérieure de la courbe de numération globulaire. Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher le pouvoir antihémolytique thermolabile des propriétés hémopoiétiques par P. Carnot dans le sérum des animaux en période de régénération sanguine après saignée. Le sérum hémopoiétique chauffé à 56° perd en grande partie sinon totalement son activité.

Il nous faut remarquer d'ailleurs, que le pouvoir antihémolytique thermolabile n'est certainement pas la seule des propriétés antagonistes de l'hémolyse que possèdent les sérums que nous avons étudiés; mais nos méthodes pour les mettre en évidence sont encore mal définies. Si le pouvoir antihémolytique thermolabile était la seule cause empêchant l'hémolyse, tout sérum dans lequel on peut déceler l'existence d'une sensibilisatrice hémolytique devrait après chauffage à 55°-56° (qui aurait détruit le complément et l'antihémolysine) pouvoir produire l'hémolyse par addition de complément, or l'expérience montre qu'il n'en est rien.

De plus, certains sérums pour lesquels la recherche du pouvoir antihémolytique thermolabile donne un résultat négatif, sont privés de pouvoir hémolytique, malgré la présence de la sensibilisatrice qu'on y peut déceler par une technique appropriée, et quoiqu'ils contiennent du complément en quantité suffisante. Ces faits montrent une fois de plus que les actions antihémolytiques sont

fort complexes ; seules, des recherches poursuivies simultanément sur le même sérum avec des dispositifs expérimentaux différents pourront jeter un peu de clarté sur ces questions. L'étude du pouvoir antihémolytique thermolabile de certains sérums pathologiques n'est qu'un jalon vers la solution du problème.

CHAPITRE II

LES HÉMATIES

I. — LA RÉSISTANCE DES HÉMATIES A L'ACTION HÉMOLYTIQUE DES SOLUTIONS HYPOTONIQUES DE CHLORURE DE SODIUM

A. — Méthodes de recherche.

Au début de nos recherches, nous avons utilisé pour mesurer la résistance globulaire la méthode des hématies déplasmatisées, proposée par MM. Widal, Abrami et Brule, pour mettre en évidence la fragilité globulaire dans l'ictère hémolytique acquis. Nous recueillions le sang par ponction veineuse dans un tube contenant 10 centimètres cubes de la solution oxalatée isotonique. Les globules séparés par centrifugation et lavés deux fois dans la solution de NaCl à 10 p. 1000 étaient aussitôt (moins d'une heure) utilisés pour la recherche de la résistance. Nous employions la solution à 7 p. 1000 de chlorure de sodium additionnée d'eau distillée en proportions convenables. Nous comptions un total de 34 gouttes, au lieu de 70, par tube à hémolyse, ce qui, en diminuant la quantité de liquide rend, pour une

même quantité de globules (1 goutte), plus nette l'hémolyse initiale.

Cette méthode est pour l'étude de la résistance globulaire dans les états anémiques, nettement supérieure à la méthode de Vaquez et Ribierre avec le sang total. La fragilité globulaire, quand elle existe, n'atteint jamais dans les anémies le degré qu'elle atteint dans l'ictère hémolytique congénital par exemple. De plus la présence du sérum protège les globules contre l'action hémolytique des solutions hypotoniques de chlorure de sodium dans les états anémiques à peu près comme dans l'ictère hémolytique acquis : dans notre observation I la fragilité globulaire très nette à certains examens, ne pouvait être mise en évidence que par la technique des hématies déplasmatisées. Il est donc de toute nécessité de n'éprouver que des hématies débarrassées du plasma par contrifugation et lavage.

La méthode des hématies déplasmatisées est donc une excellente méthode, mais, utilisée suivant la technique classique, simple, pratique et très suffisante pour les besoins journaliers, elle n'est pas capable de fournir des renseignements assez précis pour une étude de la résistance globulaire dans des états où cette résistance, pour modifiée qu'elle soit, ne l'est souvent que fort peu et où il est nécessaire de comparer les résultats de plusieurs examens pratiqués à intervalles éloignés. On peut reprocher à cette méthode :

1° L'imprécision de la notation de l'hémolyse entre les tubes où l'hémolyse débute (H_1) et où l'hémolyse apparaît franche (H_2). Or, comme nous le verrons et comme nous l'avions noté dès nos premières recherches, c'est surtout pour cette phase qu'on observe des varia-

tions et des perturbations de la courbe de résistance globulaire dans les états anémiques.

2° La difficulté de la notation de *l'hémolyse totale*, la quantité de globules utilisée à des examens différents variant avec les pipettes employées.

Or, les variations de l'hémolyse totale sont un des points les plus intéressants de l'étude de la résistance globulaire chez les anémiques.

Et. May a proposé une méthode, qu'il nous avait communiquée avant que d'en faire connaître la technique et les résultats (1). L'emploi de cette méthode obvie aux inconvénients du procédé classique, d'une part en utilisant des pipettes graduées pour les dilutions de chlorure de sodium et les hématies, d'autre part en mesurant le taux de l'hémolyse à l'aide d'une échelle colorimétrique préparée extemporanément avec les globules mêmes dont on cherche la résistance.

C'est cette méthode que nous avons utilisée dans nos recherches en réduisant à 1 centimètre cube (au lieu de 1 cm³ 4) le volume total du liquide pour rendre plus facile la détermination de l'hémolyse initiale. Cette modification que nous apportons à la technique d'Et. May rend donc la méthode plus sensible dans l'appréciation de l'hémolyse initiale, autrement dit permet de dépister avec certitude des cas où la résistance globulaire, légèrement diminuée, passerait inaperçue en conservant ses deux avantages, la notation précise de la détermination, toujours comparable, de l'hémolyse totale chiffrant la résistance maxima.

(1) Et. May. *Etudes sur les résistances globulaires*. Thèse de Paris, 1914

Matériel. — 1° Une *solution de chlorure de sodium pur fondu* au titre de 10 p. 1000.

2° De l'eau distillée.

3° Une pipette spéciale de 1 centimètre cube, divisée en cinquante parties égales, pour préparer les solutions de chlorure de sodium de concentration décroissante.

4° Un compte-gouttes calibré normal donnant 20 gouttes d'eau distillée à 15° qui sert à répartir les globules rouges dans les tubes à hémolyse.

5° Une série de tubes à hémolyse, de 12 millimètres de diamètre.

Technique. — On dispose une série de tubes à hémolyse numérotés de 1 à 46 (série complète qu'on peut facilement réduire quand on connaît approximativement le taux de l'hémolyse initiale). Avec la pipette graduée, on verse successivement de *l'eau distillée* dans le tube n° 1, 5 divisions (5/50 de centimètre cube), dans le tube n° 2, 6 divisions, dans le tube n° 3, 7 divisions, etc., en augmentant d'une division par tube. Puis avec la même pipette *de la solution de chlorure de sodium à 10 p. 1000* dans le tube n° 1, 45 divisions; n° 2, 44 divisions; n° 3, 43 divisions, etc., en diminuant d'une division par tube.

Le titre de la solution d'un tube est représenté par le double du nombre de divisions de la solution mère employée.

Exemple :

Tubes	1	2	3	4	5	46	
H^2O	5	6	7	8	9.....	50	divisions.
NaCl 10 p. 1000 .	45	44	43	42	41.....	0	—
Titre en grammes p. 1000. . . .	9,0	8,8	8,6	8,4	8,2	0	

Dans chaque tube ainsi préparé, après avoir agité pour obtenir un mélange homogène, on ajoute avec le compte-gouttes calibré une goutte d'hématies déplasmatisées.

On agite à nouveau chaque tube et après 10 minutes, on centrifuge.

Pour apprécier et mesurer le taux de l'hémolyse on prépare de la façon suivante une échelle colorimétrique. Trois gouttes d'hématies déplasmatisées sont laquées dans 3 centimètres cubes d'eau distillée. Cette *solution d'hémoglobine* diluée en proportions convenables avec de l'eau distillée et répartie dans des tubes à hémolyse de même calibre que ceux qui ont servi aux dilutions de chlorure de sodium constituera l'échelle colorimétrique. On répartira ainsi avec une pipette quelconque :

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	
Solution d'hémoglobine.	1	2	4	8	12	16	20	gouttes.
H^2O.	19	18	16	12	8	4	0	—
Taux de l'hémolyse . .	1/20	1/10	1/5	2/5	3/5	4/5	1	

Il suffit de comparer la teinte du liquide surnageant après centrifugation à la teinte des tubes étalons ci-dessus pour déduire facilement le taux de l'hémoglobine diffusée pour une concentration déterminée. Cette comparaison doit se faire en lumière blanche diffuse de préférence à la lumière du jour, en se servant comme fond d'éclairement d'une surface blanche plane inclinée à 45° derrière les tubes.

Pour noter le taux de l'hémolyse dans les tubes dont la teinte est moins accentuée que celle du tube étalon n° 1 (taux = 1/20 de l'hémolyse totale) il suffit, toujours avec la même pipette, d'ajouter à ce tube 10 gouttes par 10 gouttes de l'eau distillée en comparant chaque fois avec les tubes hémolysés.

+ H^2O	10 gouttes.	1/30
+		1/40
+		1/50
+	50 gouttes.	1/100
+		1/150
+		1/200
+		1/250
+		1/300

L'hémolyse initiale est ainsi facilement déterminée et la progression de l'hémolyse pour une concentration déterminée aisément notée. Les chiffres obtenus sont toujours comparables entre eux puisque le volume total de la solution chlorurée et la masse des globules sont identiques et que la notation est exprimée en fonction de l'hémoglobine diffusée des globules mêmes dont on étudie la résistance.

Le premier tube dans lequel la teinte du liquide correspond à la teinte 1 des tubes étalons ne répond pas à l'hémolyse totale, un culot d'hématies non hémolysées en occupe le fond. Il faut donc considérer comme taux de l'hémolyse totale le taux de la solution chlorurée dans laquelle il n'existe plus de culot rouge visible en regardant le fond du tube verticalement sur l'écran blanc.

Dans la pratique, cette méthode nécessitant un temps à peine plus long que le procédé classique, permet une appréciation très précise, non seulement de l'hémolyse

initiale, mais de la progression de l'hémolyse et de l'hémolyse totale; ces deux points dont l'étude dans les états anémiques offre des particularités très importantes sont impossibles à bien préciser avec la méthode classique. Ce procédé est d'autre part beaucoup plus sensible que le procédé classique pour déterminer l'hémolyse initiale : alors que par le procédé classique on apprécie approximativement une hémolyse répondant au 1/100 de l'hémolyse totale, par ce procédé on détermine aisément une hémolyse répondant au 1/300 de l'hémolyse totale. De nombreux cas, par conséquent, où la fragilité globulaire est peu accentuée passeraient inaperçus. Cette sensibilité pourrait être une objection à la méthode : l'expérience montre qu'il n'en est rien. Déterminée par ce procédé, la résistance minima des hématies provenant d'individus normaux est sensiblement ce qu'elle est par le procédé classique. Pour les hématies humaines normales l'hémolyse fait toujours défaut dans le tube 52 (solution de chlorure de sodium à 5,2 p. 1000), exceptionnellement on note une hémolyse légère (1/300 à 1/250) dans le tube 50; en règle on note l'hémolyse initiale (1/200 à 1/50) dans le tube 48. L'hémolyse s'accentue rapidement dans les tubes suivants; on note la teinte 1 de l'échelle mais avec gros culot persistant d'hématies dans les tubes 38, 36 ou 34. L'hémolyse est totale dans les tubes 32 ou 30.

B. — La résistance globulaire au cours des états anémiques.

En utilisant soit la méthode des hématies déplasmatisées dans nos premières observations, soit la méthode

de May modifiée (1), nous avons toujours noté des modifications de la résistance globulaire portant, suivant les cas, sur l'hémolyse initiale, l'hémolyse totale et sur l'ensemble de la courbe de l'hémolyse.

Résultats. — Voici, notés pour chaque observation les résultats des examens :

Observation I. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

8 décembre .	$H_I = 48$	4 janvier . .	$H_I = 60$
	H non totale = 34		$H_T = 20$
23 —	$H_I = 58$	14 —	$H_I = 50$
	$H_T = 24$		$H_T = 26$
25 —	$H_I = 62$	21 —	$H_I = 48$
	$H_T = 20$		$H_T = 32$
2 janvier . .	$H_I = 48$	23 —	$H_I = 58$
	$H_T = 22$		$H_T = 20$

Observation II. — Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie.

8 fév. .	$H_I = 60$	10 mars.	Tube 54 = 1/60
	H nette = 50	—	52 = 1/40
	H totale = 26	—	50 = 1/30
17 —	$H_I = 54$	—	48 = 1/20
	H nette = 48	—	46 = 1/5
	H totale = 30	—	44 = 2/5
24 —	$H_I = 64$	—	42 = 2/5
	H nette = 54	—	40 = 3/5
	H totale = 24	—	36 = I non totale.
10 mars.	Tube 56 = HO	—	30 = totale.

Observation III. — Anémie pernicieuse cryptogénétique.

23 avril.	Tube 60 = HO	23 avril.	Tube 54 = 1/300
	— 58 = 1/300		— 52 = 1/300
	— 56 = 1/300		— 50 = 1/110

(1) Les résultats exprimés en fractions de l'hémolyse totale sont les seuls qui aient été obtenus par cette méthode; les autres ont été obtenus par la méthode de Widal, Abrami et Brûlé.

23 avril. Tube 48 = 1/20
— 44 = 1/10
— 42 = 1/5
— 38 = 3/5
— 36 = 4/5
— 34 = I non totale.
— 30 = totale.
25 avril. — 72 = HO
— 70 = 1/200
— 68 = 1/200
— 66 = 1/200
— 64 = 1/200
— 62 = 1/200
— 60 =
— 58 =
— 56 =
— 54 = } 1/110
— 52 =
— 50 =
— 48 = 1/70
— 46 = 1/20
— 44 = 1/10
— 42 = 1/10
— 40 = 1/5
— 38 = 2/5
— 36 = 3/5
— 34 = 4/5
— 32 = I non totale.
— 22 = totale.
28 avril. — 74 = HO
— 72 = 1/300
— 70 = 1/300
— 60 = 1/200
— 58 =
— 56 =
— 54 = } 1/100
— 52 =
— 50 =

28 avril. Tube 48 = 1/50
— 46 = 1/20
— 44 = 1/20
— 42 = 1/10
— 40 = 1/5
— 38 = 1/5
— 36 = 2/5
— 34 = 3/5
— 32 = 4/5
— 30 = I non totale.
— 18 = totale.
13 juin. — 64 = HO
— 62 =
— 60 =
— 58 =
— 56 = } 1/300
— 54 =
— 52 =
— 50 = 1/200
— 48 = 1/100
— 46 = 1/20
— 44 = 1/10
— 42 = 1/5
— 40 = 3/5
— 38 = 4/5
— 36 = I non totale.
— 10 = totale.
4 juil.. — 52 = HO
— 50 = 1/200
— 48 = 1/80
— 46 = 1/30
— 44 = 1/20
— 42 = 1/5
— 40 = 2/5
— 38 = 3/5
— 36 = I non totale.
— 14 = totale.

Observation IV. — Anémie pernicieuse chez une brightique sans azotémie.

19 avril. Tube 68 = HO
— 66 =
— 64 = } 1/200

19 avril. Tube 62 =
— 60 = } 1/200
— 58 =

19 avril. Tube 56 = 1/150
— 54 = 1/150
— 52 = 1/50
— 60 = 1/40
— 48 = 1/30
— 46 = 1/20
— 44 = 1/10
— 42 = 1/5
— 40 = 1/5
— 38 = 2/5
— 36 = 3/5
— 34 = I non totale.
— 20 = non totale (petit culot) la recherche n'a pas été faite pour les dilutions plus faibles.

22 avril. Tube 88 = HO
— 86 =
— 84 =
— 82 =
— 80 =
— 78 =
— 76 =
} 1/250

22 avril. Tube 74 =
— 72 =
} 1/250

— 70 =
— 68 =
— 66 =
— 64 =
— 62 =
— 60 =
} 1/200

— 58 = 1/200
— 56 = 1/150
— 54 = 1/100
— 52 = 1/50
— 50 = 1/50
— 48 =
— 46 =
} 1/20

— 44 =
— 42 =
} 1/10

— 40 =
— 38 =
} 1/5

— 36 =
— 34 =
} 2/5

— 32 =
— 30 =
} 3/5

— 28 =
— 26 =
} 4/5

— 24 = I non totale.
— 10 = totale.

Observation V. — Anémie pernicieuse cryptogénétique. Evolution prolongée avec rechutes et rémissions.

14 janv. H_I = 52
27 — H_I = 50
H_T = 36
9 fév. H_T = 60
H_I = 30
17 — H_I = 66
H_T = 30
27 — H_I = 58
H_T = 36
6 mars. H_I = 60
H_T = 34

16 mars. H_I = 54
H_T = 30
3 juil. — 64 = HO
— 62 = 1/300
— 60 =
— 58 =
— 56 =
} 1/200

— 54 = 1/150
— 52 =
— 50 =
} 1/100

— 48 = 1/50

3 juil.. Tube 46 = 1/10
— 44 = } 1/5
— 42 =
— 40 = 3/5
— 38 = 4/5
— 36 = I non totale.
— 32 = totale.

15 juil.. — 72 = HO
— 70 = }
— 68 = }
— 66 = } 1/300
— 64 = }
— 62 = }
— 60 = }

15 juil.. Tube 58 = }
— 56 = } 1/300
— 54 = }
— 52 = }
— 50 = 1/150
— 48 = 1/20
— 46 = 1/10
— 44 = 1/5
— 42 = 2/5
— 40 = 3/5
— 38 = 4/5
— 36 = I non totale.
— 6 = totale.

Observation VI. — Cancer de l'estomac (anémie 2e degré).

5 avril. Tube 64 = HO
— 62 = 1/300
— 60 = 1/300
— 58 = 1/200
— 56 = 1/200
— 54 = 1/100
— 52 = 1/50
— 50 = 1/20
— 48 = 1/10
— 46 = 1/5
— 44 = 2/5
— 42 = }
— 40 = } 3/5
— 38 = }

5 avril. Tube 36 = I non totale.
— 18 = totale.

11 — — 56 = HO
— 54 = 1/150
— 52 = 1/100
— 50 = 1/10
— 48 = 1/10
— 46 = 2/5
— 44 = 3/5
— 42 = } 4/5
— 40 = }
— 38 = I non totale.
— 20 = totale.

Observation VII. — Anémie du 3e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies répétées.

19 avril. Tube 76 = HO
— 74 = 1/300
— 72 = 1/200
— 70 = }
— 68 = }
— 66 = } 1/150
— 64 = }
— 62 = }
— 60 = }

19 avril. Tube 58 = 1/100
— 56 = 1/50
— 54 = 1/30
— 52 = 1/20
— 50 = 1/10
— 48 = 1/10
— 46 = }
— 44 = } 1/5
— 42 = }

19 avril.	Tube 40 =	1/5	
	— 38 =		
	— 36 =		
	— 34 =		
	— 32 = 2/5		
	— 30 = 4/5		
	— 26 = I non totale.		
	— 20 = totale.		
27 mai.	— 58 = HO		
	— 56 = 1/200		
	— 54 = 1/100		
	— 52 = 1/50		

27 mai.	Tube 50 = 1/30	
	— 48 = 1/20	
	— 46 = 1/20	
	— 44 =	1/10
	— 42 =	
	— 40 = 1/5	
	— 38 = 2/5	
	— 36 =	3/5
	— 34 =	
	— 32 =	
	— 30 = 4/5	
	— 28 = I non totale.	

Observation VIII. — Anémie symptomatique d'un cancer intestinal avec généralisation péritonéale.

21 avril.	Tube 50 = HO
	— 48 = 1/100
	— 46 = 1/20
29 juin.	— 50 = HO
	— 48 = 1/200
	— 46 = 1/50
	— 44 = 1/5
	— 42 = 2/5

29 juin.	Tube 40 = 4/5
	— 38 = HI non totale.
	— 26 = totale.
	— 44 = 1/5
	— 42 = 2/5
	— 40 = 4/5
	— 38 = I non totale.
	— 8 = totale.

Observation IX. — Anémie symptomatique d'un cancer de l'estomac.

7 avril.	Tube 52 = HO
	— 50 = 1/200
	— 48 =
	— 46 = 1/20
	— 44 =
	— 42 = 1/10

7 avril.	Tube 38 = 1/5
	— 36 = 2/5
	— 34 = 3/5
	— 32 = I non totale.
	— 10 = totale.

Observation X. — Purpura chronique.

2 avril.	Tube 50 = HO
	— 48 = 1/80
	— 44 = 1/40
	— 42 = 1/10

2 avril.	Tube 40 = 2/5
	— 38 = 3/5
	— 36 = I non totale.
	— 32 = totale.

Observation XI. — Anémie du 3e degré chez un tuberculeux chronique avec poussée granulique.

7 avril.	Tube 56 = HO	7 avril.	Tube 42 = 1/10
—	54 = } 1/300	—	40 = 3/10
—	52 = }	—	38 = 5/10
—	50 = 1/250	—	36 = 7/10
—	48 = 1/200	—	34 = 8/10
—	46 = 1/100	—	32 = I non totale.
—	44 = 1/40	—	6 = totale.

Observation XIII. — Anémie du 2e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies.

19 avril.	Tube 50 = HO	19 avril.	Tube 38 = 2/5
—	48 = 1/300	—	36 = 3/5
—	46 = 1/100	—	34 = 4/5
—	44 = HO	—	32 = I non totale.
—	42 = 1/10	—	12 = totale.
—	40 = 1/5		

Observation XIV. — Anémie du 2e degré chez une syphilitique (gommes ulcérées du pharynx).

9 juil..	Tube 56 = HO	9 juil.	Tube 46 = 1/5
—	54 = 1/300	—	44 = 4/5
—	52 = 1/200	—	42 = I non totale.
—	50 = 1/150	—	28 = totale.
—	48 = 1/20		

Observation XVI. — Anémie du 2e degré au cours d'une tuberculose hépatique et péritonéale.

17 sept.	Tube 52 = HO	17 sept.	Tube 42 = 1/10
—	50 = 1/300	—	40 = 1/5
—	48 = 1/200	—	38 = 3/5
—	46 = 1/100	—	36 = I non totale.
—	44 = 1/20	—	10 = totale.

Observation XVII. — Anémie du 2e degré après rupture d'une hématocèle rétro-utérine.

17 sept. H_I = 54 H_T = 34

Observation XVIII. — Rhumatisme subaigu avec anémie du 3e degré.

20 sept. Tube 54 = HO
— 52 = 1/300
— 50 = 1/150
— 48 = 1/50
— 46 = 1/30
— 44 = 1/20

20 sep. Tube 42 = 1/5
— 40 = 3/5
— 38 = 4/5
— 36 = I non totale.
— 28 = totale.

Observation XIX. — Anémie de type pernicieux avec splénomégalie, chez une jeune fille hérédosyphilitique.

10 juin. Tube 68 = HO
— 66 = 1/300
— 64 =
— 62 =
— 60 = } 1/100
— 58 =
— 56 =
— 54 = 1/50
— 52 = 1/40
— 50 = 1/30
— 48 = 1/10
— 46 = 1/5
— 44 = 2/5
— 42 = 3/5

10 juin. Tube 40 =
— 38 = } 4/5
— 36 =
— 34 = I non totale.
— 10 = totale.

28 juil. Tube 50 = HO
— 48 = 1/200
— 45 = 1/100
— 44 = 1/20
— 42 = 1/5
— 40 = 35
— 38 = 4/5
— 36 = I non totale.
— 20 = totale.

Observation XX. — Anémie du 3e degré d'origine toxique probable.

2 juill. Tube 60 = HO
— 58 = } 1/300
— 56 =
— 54 = 1/200
— 52 = 1/50
— 50 = 1/20

2 juil. Tube 48 = 1/10
— 46 = 1/5
— 44 = 2/5
— 42 = 3/5
— 40 = I non totale.
— 26 = totale.

C. — Résultats d'ensemble. Signification.

1° Hémolyse initiale. Début de l'hémolyse. Résistance minima des hématies.

La résistance minima des hématies est mesurée par le titre de la solution de chlorure de sodium dans laquelle se produit une diffusion de l'hémoglobine suffisante pour être appréciée. Nous avons vu que, par la technique utilisée, il est possible d'apprécier facilement une hémolyse représentant le 1/300 de l'hémolyse totale. A l'état normal, l'hémolyse initiale est constatée dans les tubes 50 ou 48 de l'échelle de dilution, c'est-à-dire pour des concentrations de 5 grammes p. 1000 ou de 4 gr. 8 p. 1000 de Na. Cl.

Ce seuil de l'hémolyse est remarquablement fixe à l'état normal. Les variations, même minimes, qu'on en peut observer acquièrent donc de ce fait une réelle signification. Au cours de nos examens portant sur 20 sujets présentant une anémie plus ou moins marquée, mais toujours sans ictère, nous avons trouvé la résistance minima des hématies souvent normale, très souvent diminuée, jamais augmentée, c'est-à-dire que l'hémolyse débutait dans des solutions contenant 4 gr. 8 par 1.000 de chlorure de sodium ou dans des solutions plus concentrées.

Dans la majorité des cas, la résistance minima est peu abaissée, l'hémolyse débutant dans des solutions titrant de 5,2 p. 1000 à 6 p. 1000.

Le point le plus intéressant touchant l'hémolyse initiale au cours des états anémiques et sur lequel nous

avons les premiers attiré l'attention avec notre maître, le professeur Widal, est la variation du seuil de l'hémolyse au cours de l'évolution de l'anémie, en particulier dans les anémies de type pernicieux. Les observations I, II, III, IV et V sont tout à fait démonstratives sur ce point.

Pour peu que l'on pratique fréquemment la recherche de la résistance globulaire chez ces sujets, on s'aperçoit que l'hémolyse initiale se produit pour des concentrations salines différentes aux différents examens. C'est ainsi que dans l'observation I nous trouvons :

8 décembre. . .	$H_I = 48$	4 janvier. . . .	$H_I = 60$
23 —	— = 58	14 —	— = 50
25 —	— = 62	21 —	— = 48
2 janvier. . . .	— = 84	23 —	— = 58

dans l'observation II :

8 février. . . .	$H_I = 60$	24 février. . . .	$H_I = 60$
17 —	— = 54	10 —	— = 54

Comme nous le verrons plus loin, ces variations de la résistance minima sont, dans la plupart des cas, parallèles aux variations du nombre des globules rouges par millimètre cube : la courbe de la fragilité globulaire est parallèle à la courbe de déglobulisation.

2° *Hémolyse totale. — Résistance maxima des hématies.*

La résistance maxima est plus encore peut-être que la résistance minima modifiée au cours des anémies. A l'état normal, par la technique que nous employons,

l'hémolyse totale, constatée par l'absence de tout culot hématique au fond du tube, après centrifugation, se produit dans les tubes 32 ou 30, c'est-à-dire dans des solutions de chlorure de sodium titrant 3 gr. 2 à 3 grammes p. 1000.

Au cours de nos examens, nous avons trouvé la résistance maxima parfois normale mais plus souvent élevée, c'est-à-dire que l'hémolyse totale au lieu de se produire dans des solutions de chlorure de sodium titrant de 3 grammes à 3 gr. 2 p. 1000, ne se produisait que dans des solutions contenant 2 gr. 6, 2 grammes, 1 gramme et même moins de NaCl p. 1000.

Cette élévation de la résistance maxima est l'indice d'une véritable augmentation de la résistance globulaire; il montre que dans des solutions de NaCl d'un degré d'hypotonocité aussi marqué des hématies résistent encore. Considérée en elle-même et au cours des seuls états anémiques sans soustraction sanguine, cette augmentation partielle de la résistance globulaire serait de signification assez obscure. Dans les anémies secondaires aux hémorragies, l'étude de la résistance globulaire a donné à Et. May des résultats analogues en montrant, coexistant avec une résistance minima normale, une augmentation nette, souvent considérable, de la résistance maxima. Et. May (1) conclut de ces recherches sur la résistance globulaire et des examens de la formule sanguine faits parallèlement, que l'augmentation de la résistance maxima est l'expression de la régénération sanguine.

Nous nous rangeons complètement à cette manière de

(1) Et. May. *La résistance globulaire aux solutions hypotoniques, après les soustractions sanguines.* C. R. Société de biologie, 28 juin 1913.

voir, l'étude de la formule hématologique nous ayant montré dans tous nos cas l'existence de signes de rénovation. Si dans nos cas, la régénération n'aboutissait pas, comme dans les anémies par hémorragie, au retour rapide à l'état normal, c'est qu'il s'agissait d'anémies de cause interne, et si l'on peut penser que le processus régénérateur était insuffisant, il est plus vraisemblable encore d'admettre que la cause destructive des globules rouges persistait et annihilait les effets de la rénovation.

L'examen des courbes de la résistance globulaire et du nombre des hématies dans l'observation III, démontre bien les rapports qui unissent l'augmentation de la résistance maxima et l'intensité de la rénovation sanguine. Aux examens des 23, 25 et 28 avril, le nombre des globules rouges par millimètre cube passe de 1.800.000 à 1.300.000 et 900.000; ce chiffre se relève ensuite pour osciller autour de un million. La résistance maxima des hématies passe simultanément de 30, à 22 et à 18, moyenne entre le nombre des hématies détruites et le nombre des hématies jeunes arrivant dans la circulation, le taux des globules rouges par millimètre cube baisse de 100 p. 100 tant que la régénération sanguine, mesurée par le chiffre de la résistance maxima, est à peu près égale à celle d'un individu normal. Mais, quand la régénération sanguine se fait plus active, jugée par l'augmentation de la résistance maxima et l'étude de la formule hématologique, le nombre des globules rouges par millimètre cube reste à peu près stationnaire. Il semble se faire un véritable équilibre entre les deux forces, agissant en sens opposé : destruction globulaire et régénération. L'étude des variations de la résistance maxima nous paraît même un procédé plus sensible et plus précis

que l'étude de la formule hématologique, pour apprécier l'effort de rénovation au cours des états anémiques.

3° *Ensemble de la courbe d'hémolyse. Espacement de la résistance maxima et de la résistance minima. Allongement de la courbe de résistance globulaire.*

Etant donné les variations importantes de la résistance minima et de la résistance maxima observées au cours des états anémiques, on conçoit la diversité d'allure présentée par *la courbe de l'hémolyse pour chaque examen*.

Mais si l'une (résistance minima) ou l'autre (résistance maxima) de ces deux composantes peuvent être normales, comme nous l'avons vu, il est exceptionnel de les trouver simultanément normales pour un même examen chez un individu présentant une anémie marquée (3e ou 4e degré).

A ce point de vue on peut grouper les résistances globulaires sous plusieurs types.

1er Type. — Résistance minima abaissée, résistance maxima augmentée.

C'est le type le plus fréquemment rencontré au cours des anémies graves (obs. II, III, IV, V).

Encore est-il nécessaire de distinguer dans ce type deux variétés de fréquence inégale au cours des divers états anémiques. Dans une *première variété* l'hémolyse débute pour une concentration de NaCl plus élevée qu'à l'état normal mais elle reste légère dans les tubes suivants ; puis elle augmente brusquement pour les con-

centrations de NaCl pour lesquelles se produit à l'état normal l'hémolyse; mais un culot net persiste encore pour des concentrations très faibles où l'hémolyse des hématies normales est toujours complète. Un exemple fera mieux saisir les caractéristiques de ce type : à l'examen de la résistance globulaire du 25 avril dans l'observation III, nous trouvons la résistance minima nettement diminuée puisque l'hémolyse débute dans le tube 70 (NaCl 7 p. 1000), l'hémolyse est légère (1/200 de l'hémolyse totale), taux qu'elle conserve du tube 70 au tube 62; dans le tube 60 l'hémolyse s'accentue (1/100 de l'hémolyse totale), taux qu'elle conserve jusqu'au tube 50. Du tube 48 au tube 32 l'hémolyse croît rapidement, suivant à peu près la marche de l'hémolyse de globules rouges normaux. L'hémolyse totale, chiffrant la résistance maxima, ne se produit pas dans le tube 22 (NaCl 2,2 p. 1000), la résistance maxima est nettement augmentée.

En somme, la partie moyenne de la courbe de l'hémolyse est normale, l'ensemble de la courbe n'est modifié que dans ses deux extrémités par espacement de la résistance minima. Tout se passe comme si la masse des hématies était composée de trois lots distincts : un petit lot d'hématies très fragiles, un lot d'hématies de résistance normale, un petit lot d'hématies très résistantes.

Les caractéristiques de cette variété de courbe d'hémolyse sont l'espacement de la résistance minima et de la résistance maxima (mesurée par le nombre de tubes nécessaires pour aller du début de l'hémolyse à l'hémolyse totale), sans modifications sensibles de la partie moyenne de la courbe (augmentation rapide du taux de

l'hémolyse entre les concentrations 4,6-3,4 p. 1000 de chlorure de sodium).

Dans la *seconde variété*, l'hémolyse débute par une concentration de NaCl plus élevée qu'à l'état normal, elle reste légère ou augmente lentement pour les concentrations de taux décroissant; et au lieu de présenter à un moment donné, comme dans le cas précédent, une augmentation brusque, l'hémolyse continue de croître lentement pour des concentrations de plus en plus faibles de NaCl.

Ici encore citons un exemple : l'examen de la résistance globulaire du 27 mai dans l'observation VII nous donne les résultats suivants :

Tube 58 = Ho	Tube 40 = 1/5
— 56 = 1/200	— 38 = 2/5
— 54 = 1/100	— 36 = 3/5
— 52 = 1/50	— 34 = 3/5
— 50 = 1/30	— 32 = 3/5
— 48 = 1/20	— 30 = 4/5
— 44 = 1/10	— 28 = I non totale.
— 42 = 1/10	— 16 = totale.

L'hémolyse augmente lentement pour les concentrations décroissantes.

Ce fait apparaît encore plus accentué à l'examen de la résistance globulaire du 22 avril dans l'observation IV, qui nous semble moins intéressant à rappeler, comme trop exceptionnel puisqu'il fut pratiqué très peu de temps avant la mort.

Les caractéristiques de cette variété de courbe d'hémolyse sont l'espacement de la résistance minima et de la résistance maxima (mesurée par le nombre de tubes nécessaires pour aller du début de l'hémolyse à l'hémo-

lyse totale) avec progression lente de l'hémolyse (absence du bond brusque que fait la courbe normale vers sa partie moyenne). Il résulte de ce fait un allongement marqué de la courbe d'hémolyse.

Et. May dans sa thèse (*loc. cit.*, p. 41 et suiv.) a bien insisté sur ce type de courbe de résistance globulaire et en a montré la signification : « L'allongement de la courbe est un phénomène assez fréquent; il n'a guère été signalé que dans les ictères hémolytiques, mais il est presque de règle au cours des états anémiques ; dans ces conditions ce doit être un signe, ou d'altération globulaire ou de régénération sanguine. Or nous n'avons jamais constaté ce signe dans des sangs en voie de rénovation, à la suite d'abondantes hémorragies, ce qui permet d'écarter la seconde des hypothèses, que l'on pourrait faire sur sa signification. Par contre il est très facile de réaliser l'aspect des courbes en soumettant les globules à des causes d'altération... L'allongement de la courbe d'hémolyse, traduisant une modification dans les proportions normales des hématies est un signe d'altération sanguine ».

Des deux variétés de courbe de résistance globulaire que nous venons d'étudier, l'une, la première, caractérisée par l'espacement des résistances maxima et minima sans allongement de la portion moyenne de la courbe est exceptionnellement rencontrée; l'autre, la deuxième, caractérisée par l'espacement des résistances maxima et minima avec allongement de la partie moyenne de courbe est d'observation courante dans les états anémiques de quelque intensité.

L'espacement des résistances maxima et minima,

l'allongement de la courbe peuvent suivant les cas et suivant les examens être plus ou moins accentués. Ces modifications dans l'aspect des courbes chez un même malade dépendent comme nous le verrons plus tard de l'évolution de l'anémie. Les types étudiés ne nous semblent en rien caractéristiques de la cause de l'anémie (les anémies par hémorragie externe mises à part). Et. May signale comme plus spécial aux anémies symptomatiques du cancer l'allongement marqué de la courbe de résistance globulaire et l'absence d'allongement dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique. Nous pensons, de l'étude de nos observations, que ces caractères n'ont rien d'absolu : l'allongement était peu marqué dans trois cas d'anémie chez des cancéreux (obs. VI, VIII et IX); l'allongement était même plus marqué à certains examens dans deux cas d'anémie pernicieuse cryptogénétique (obs. III et V).

2e *Type*. — Résistance minima normale. Résistance maxima augmentée.

Assez fréquemment rencontré (obs. VIII, IX, XI, XIII, XVI, XIX), ce type s'observe soit dans les anémies légères, soit au cours des anémies graves dans les périodes d'amélioration.

3e *Type*. — Résistance minima abaissée. Résistanee maxima normale.

D'observation moins fréquente (obs. II et III), nous l'avons rencontré avec une résistance minima peu abaissée, dans les anémies légères; avec une résistance minima très abaissée dans les anémies graves aux périodes de déglobulisation.

4e Type. — Résistances minima et maxima abaissées.

Et. May (*loc. cit.*, p. 86) en rapporte un exemple et il fait de ce type un des éléments caractéristiques de l'insuffisance de régénération hématique ; on ne doit donc les rencontrer que dans les formes rares d'anémie aplastique vraie.

Nous ne l'avons, pour notre part, jamais observé.

Le point le plus important, et sur lequel nous reviendrons en traitant des rapports de la résistance globulaire et de l'anémie, est que, dans les états anémiques, on peut chez le même malade, suivant les périodes de la maladie, observer les différents types décrits. Aucun d'eux n'est caractéristique, en particulier, d'une forme étiologique d'anémie.

La résistance minima et la résistance maxima sont les témoins, la première, de la déglobulisation, la seconde, de la rénovation sanguine. D'intensité variable, suivant la période d'évolution de l'anémie, ces deux facteurs, par leur association, sont capables de produire chacun des types de résistance que nous avons étudiés.

II. — LA RÉSISTANCE DES HÉMATIES A L'ACTION HÉMOLYTIQUE DES SÉRUMS

1° Résistance des hématies à l'action des sérums hémolytiques naturels humains.

Devant l'absence constante dans nos cas de propriétés autoagglutinante et autohémolysante du sérum, alors que la mise en évidence de propriétés isoagglutinante, isohémolysante ou isosensibilisatrice était d'observa-

tion fréquente, nous nous sommes demandé si cette absence d'effet hémolytique du sérum d'un malade sur ses propres globules n'était pas l'expression de propriétés nouvelles acquises par les hématies : autrement dit si les globules rouges d'un individu dont le sérum est capable d'hémolyser ou de sensibiliser les hématies humaines normales n'acquièrent pas, par un mécanisme qui resterait à préciser, la propriété de résister à l'action lytique du sérum.

Technique. — Pour mettre en évidence cette propriété nous avons utilisé le dispositif suivant :

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	
Sérum humain normal .	20	20	»	»	»	»	»	»	
— isolytique ou isosensibilisateur	»	»	20	20	20	20	20	20	gouttes.
Hématies normales 1 . .	»	»	»	»	1	1	»	»	—
— — 2 . .	»	»	»	»	»	»	1	1	—
— à éprouver . .	1	1	1	1	»	»	»	»	—

Une demi-heure à l'étuve à 37°.

S'il n'y a pas hémolyse en 5, 6, 7, 8, centrifuger.

Décanter. Laver une fois les hématies et ajouter :

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	
Sérum cobaye frais . . .	5	0	5	0	5	0	5	0	goutte.
NaCl 9 p. 1000	15	20	15	20	15	20	15	20	—

Une demi-heure à l'étuve à 37°.

Si le sérum est isolytique et s'il est utilisé frais, l'hémolyse se produit dans le premier temps, après une demi-heure de séjour à 37°, dans les tubes 5, 6, 7 et 8. Si le sérum contient une isosensibilisatrice mais est privé de pouvoir isolytique ou s'il est utilisé après inactivation, l'hémolyse ne se produit que dans le

deuxième temps de l'expérience dans les tubes 5 et 7.

Si les hématies éprouvées sont normales, on constate l'hémolyse dans le tube 3. Si l'hémolyse fait défaut dans les tubes 3 et 4 après le premier temps (cas d'un sérum hémolytique) ou si elle fait défaut dans le tube 3 après le deuxième temps (cas d'un sérum avec isosensibilisatrice), c'est qu'il s'agit d'hématies résistantes à l'action de l'hémolysine ou de la sensibilisatrice. Les deux tubes 1 et 2 sont des témoins indispensables; les hématies qu'ils contiennent ne doivent pas hémolyser. Si l'hémolyse était constatée, cela signifierait que les hématies étudiées sont des hématies fragiles, facilement hémolysées soit par le sérum humain normal frais (tubes 1 et 2; premier temps), soit par le sérum de cobaye (tube 1; deuxième temps), soit même dans la solution physiologique (tube 2; deuxième temps). L'absence d'hémolyse, mais surtout l'hémolyse constatée dans les tubes 3 et 4 perdrait toute signification. Or, cette fragilité anormale des hématies peut s'observer, comme nous le verrons, dans les anémies graves de type pernicieux.

Toutes les fois, sans exception, où nous avons pratiqué cette recherche avec les hématies provenant d'un individu dont le sérum présentait des propriétés soit hémolytique, soit sensibilisatrice, sans propriété autohémolytique, nous avons constaté que les hématies étudiées n'étaient ni hémolysées ni sensibilisées.

Voici le détail de ces examens : dans tous les cas suivants, les hématies n'ont été ni hémolysées, ni agglutinées, ni sensibilisées par les sérums lytiques utilisés.

Observation II.

Hématies Th...	Sérum Fa...	(Obs. I).
	— Co...	(— V).

Observation IV.

Hématies Mu... (19 avril).	Sérum Fa...	(— I).
	— Vo...	

Le 22 avril, le sérum Mu... est dénué de propriétés lytiques, les hématies sont agglutinées et hémolysées par les sérums Vo... et Co... (obs. V).

Observation V.

Hématies Co... (21 janvier et 6 mars).	Sérum Fa...	(Obs. I).
	— Th...	(— II).
	— Vo...	

Le 15 juillet, le sérum Co... est dénué de propriétés lytiques, les hématies sont agglutinées et hémolysées par les sérums Th... (obs. II) et Vo...

Observation VI.

Hématies Mo...	Sérum Fa...	(Obs. I).
	— Co...	(— V).

Observation VII.

Hématies Ga... (27 mai).	Sérum Fa...	(Obs. I).
	— Co...	(— V).
	— Vo...	

Le 19 avril, le sérum Ga... est dénué de propriétés lytiques, les hématies sont agglutinées et hémolysées par les sérums Fa... (obs. I) et Co... (obs. V).

Nous devons ajouter aux résultats de l'examen des hématies des cinq cas précédents celui de l'examen des

hématies d'une femme (Vo...), ancien ictère hémolytique acquis, actuellement guérie de son affection mais dont le sérum contenait une isosensibilisatrice à deux examens différents. Les hématies prélevées au même moment n'étaient ni agglutinées ni hémolysées par les sérums Fa..., Th... et Co...

La constatation de cette résistance des hématies à l'action lytique ou sensibilisatrice naturelle d'un sérum humain est du plus haut intérêt. En présence d'un sérum doué de propriétés isolytique ou isosensibilisatrice, les hématies du porteur et les hématies provenant d'un individu dont le sérum possède mêmes propriétés, se comportent de façon identique. Ce fait à lui seul suffit à expliquer l'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvés de mettre en évidence l'existence d'une « autolysine » ou mieux de propriétés hémolytiques du sérum de nos malades sur leurs propres hématies. Ce fait explique sans doute aussi la rareté des cas dans lesquels pareilles propriétés ont été mises en évidence. Il nous paraît logique d'admettre que lorsque le mélange du sérum et des globules provenant du même individu est suivi de l'hémolyse de ceux-ci, il s'agit, non pas de la présence dans le sérum d'une sensibilisatrice ou d'une lysine spéciale, d'une autolysine, mais plutôt d'une modification de la résistance de l'hématie à l'action agressive de la lysine, résistance dont l'existence est démontrée par les faits que nous venons de rapporter. Nous traiterons d'ailleurs plus en détail de ces faits dans un chapitre ultérieur.

Toutes nos recherches ayant porté sur des malades dont le sérum était doué de propriétés lytique ou sensi-

bilisatrice sensiblement égales, nous n'avons pas observé de différence dans les actions croisées des sérums sur les globules : dans tous les cas l'hémolyse faisait complètement défaut. Mais il ne nous paraît pas invraisemblable d'admettre que des hématies provenant d'un individu dont le sérum est doué de propriétés lytiques faibles puissent être partiellement hémolysées par un sérum lytique naturel très actif.

Il nous faut toutefois préciser un point : nous avons mis les hématies étudiées en présence, tantôt d'un sérum isohémolytique, tantôt d'un sérum pour lequel l'action hémolytique n'était mise en évidence qu'après lavage des hématies et addition d'alexine, en un mot d'un sérum isosensibilisateur. Or, nous n'avons jamais remarqué de différence dans la résistance des hématies, que celles-ci proviennent d'un malade dont le sérum était isohémolytique ou seulement isosensibilisateur.

Ce fait a son intérêt. Il nous montre que la résistance des hématies se manifeste en fonction et contre l'action de la sensibilisatrice hémolytique et non contre l'action hémolytique globale du sérum. Il nous montre, en outre, que cette résistance est au moins en partie, différente des propriétés antihémolytiques du sérum que la méthode de recherche de la sensibilisatrice met en évidence.

Nous avons cherché à préciser quels étaient les rapports qui unissaient la résistance des hématies à l'action lytique des sérums et la résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium, le degré de l'anémie, la cause de l'anémie, la présence ou l'absence

de propriétés lytiques des sérums. Nous étudierons à part, dans le chapitre qui lui est réservé, la résistance aux solutions hypotoniques dans ses rapports avec la résistance aux sérums lytiques. Mais nous pouvons, dès maintenant, avancer que de l'étude comparée de nos différentes observations découle ce fait qu'en dehors de la présence de propriétés lytiques du sérum tous les autres facteurs sont sans influence. Seule l'apparition du pouvoir lytique ou sensibilisateur dans le sérum commande l'apparition de la résistance aux propriétés lytiques ou sensibilisatrices quel que soit, en particulier, l'état de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Les observations IV, V et VII sont, à ce sujet, particulièrement démonstratives. Dans les observations IV et VII, le sérum est *au début* dépourvu de pouvoir lytique ou sensibilisateur, les hématies se comportent comme des hématies normales et sont hémolysées par les sérums lytiques.

Ultérieurement, le sérum des deux malades acquiert des propriétés lytiques, les hématies deviennent résistantes à l'action des mêmes sérums.

Dans l'observation V c'est le phénomène inverse qui se produit : *au début*, le sérum est doué de propriétés lytiques, les hématies sont résistantes, plus tard, le sérum perd ses propriétés, les hématies se comportent alors comme des hématies normales.

Nous ne pensons pas que ce phénomène de l'apparition de la résistance à l'action lytique ou sensibilisatrice, des hématies provenant d'individus dont le sérum acquiert mêmes propriétés ait été déjà signalé.

J. Camus et P. Pagniez (1) ont signalé toutefois un fait analogue : il s'agissait de deux liquides d'ascite, provenant de deux malades différents et doués de propriétés isohémolytiques puissantes sans propriétés autolytiques ; or, le liquide provenant d'un des deux malades était sans action sur les hématies de l'autre et réciproquement. De même Chauffard et J. Troisier et Girard (2) ont rapporté l'observation d'un malade dont le sérum, qui hémolysait les hématies humaines normales, restait sans action sur les globules de son enfant, mais le sérum de l'enfant n'hémolysait pas les hématies humaines normales, par la technique ordinaire, seule utilisée dans ce cas.

Le fait que nous avons mis en évidence, au cours de nos recherches sur le sérum et les globules des anémiques est d'une portée plus générale et se rencontre, comme nous l'avons vu, en dehors des états anémiques. On peut l'observer dans tous les cas, accompagnés ou non d'anémie, ou le sérum sanguin acquiert des propriétés isolytique ou isosensibilisatrice.

Sa constatation montre la réalité d'une cause d'erreur très importante et tout à fait négligée dans la recherche du pouvoir autohémolytique des humeurs et du sérum : la résistance aux actions lytiques des hématies, propriété non identique et non proportionnelle à la résis-

(1) J. Camus et P. Pagniez. *Recherche sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain.* Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapeutique, 1902, p. 389.

(2) Chauffard, J. Troisier et Girard. *Ictère polycholique aigu à la fois par hémolysinhémie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégalique.* Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 31 mai 1912.

tance aux autres agents lytiques, les solutions hypotoniques de chlorure de sodium, en particulier.

Le fait peut être résumé dans la proposition suivante :

Les hématies provenant d'un individu dont le sérum possède, soit un pouvoir isohémolytique, soit un pouvoir isosensibilisateur, sans pouvoir autohémolytique, ne sont ni hémolysées, ni sensibilisées par le sérum d'autres individus possédant à un taux égal mêmes propriétés.

2° Résistance des hématies à l'action des sérums hémolytiques artificiels (*sérum de lapin antihumain*).

Ayant constaté, comme nous venons de l'exposer dans le chapitre précédent, la résistance de certains échantillons d'hématies à l'action des sérums hémolytiques naturels humains, nous nous sommes demandé si ces globules rouges présentaient une résistance égale à l'action des sérums hémolytiques spécifiques des animaux préparés par l'injection d'hématies humaines. Le pouvoir hémolytique d'un sérum ainsi préparé est incomparablement plus grand que celui des sérums humains spontanément isohémolytique. Nous avions pensé qu'en utilisant des dilutions convenables de sérum inactivé, nous pourrions, en présence d'une dose fixe d'alexine, mettre en évidence des différences entre l'action exercée sur les hématies normales et l'action exercée sur les hématies résistantes aux sérums isolytiques humains, et démontrer ainsi complètement l'identité de nature des trois pouvoirs autolytique, isolytique, et hétérolytique artificiellement acquis par le sérum de lapin après injection d'hématies humaines.

Les expériences faites dans cet ordre d'idées, avec les

hématies de Th... (obs. II) et Co... (obs. V) et le sérum d'un lapin préparé par des injections d'hématies humaines normales, ne nous ont pas donné de résultat; l'action hémolytique nous a semblé égale sur ces échantillons de globules rouges et sur les globules rouges normaux.

3° Résistance des hématies à l'action du sérum alexique de cobaye.

Lorsqu'on met en contact une goutte d'hématies humaines normales lavées et vingt gouttes de sérum frais de cobaye, pendant un temps même prolongé à l'étuve à 37°, il ne se produit aucune hémolyse. Nous avons personnellement vérifié ce fait bien souvent. Si les hématies ont été au préalable sensibilisées, même faiblement, par un sérum spécifique inactivé, des quantités minimes de sérum frais de cobaye provoquent l'hémolyse. Après chauffage d'une demi-heure à 55-56° le sérum de cobaye est incapable, même à grosses doses, de provoquer l'hémolyse. On interprète ce double fait en admettant que le sérum de cobaye est privé de toute sensibilisatrice naturelle dirigée contre les hématies humaines (alors que le sérum d'autres animaux en possède), mais qu'il possède comme tous les sérums une alexine thermolabile. C'est même, de beaucoup, le sérum dont le pouvoir complémentaire est le plus grand.

Nous avons recherché si les hématies des anémiques n'étaient pas plus sensibles que les hématies normales à l'action alexique d'un sérum. Nous étions guidés dans cette recherche, d'une part par la notion théorique que les hématies étudiées, étant en contact dans l'organisme

avec un sérum riche en sensibilisatrice, pouvaient être elles-mêmes chargées de sensibilisatrice et hémolyser en présence de complément. Nous étions aussi guidés par les constatations de Widal et Philibert, de Widal, Abrami et Brulé, qui ont constaté que dans certains cas d'ictère hémolytique ou d'épanchement hémorragique les hématies prélevées et lavées mises en présence de sérum humain normal frais ou de sérum de cobaye se comportaient comme des hématies sensibilisées et hémolysaient après fixation de complément.

Nous avons utilisé pour cette recherche le dispositif expérimental suivant :

Tubes	1	2	3	4	5	
Sérum de cobaye frais.	1	5	10	15	20	gouttes.
NaCl 9 p. 1000	19	15	10	5	0	—
Hématies lavées.	1	1	1	1	1	—

On porte à l'étuve à 37° et après une demi-heure de séjour, on lit les résultats. Quand l'épreuve est faite avec des hématies humaines normales, on ne constate jamais d'hémolyse, même après 2 heures d'étuve. Quand on recherche la résistance d'hématies supposées fragiles, il faut toujours disposer comme témoins une série de tubes contenant des hématies normales.

Nous avons pratiqué cette recherche sur les hématies de la plupart des malades dont nous rapportons les observations. Les hématies se sont toujours comportées comme des hématies normales, c'est-à-dire n'ont pas hémolysé au contact du sérum alexique de cobaye, à l'exception des cas suivants :

Th... (obs. III).

Mu... (obs. IV).

Co... (obs. V).

Il s'agit dans ces trois observations d'anémie grave, de type pernicieux, avec chiffres de globules rouges inférieur à un million par millimètre cube, et dont deux cas se sont terminés par la mort. L'hémolyse des hématies par le sérum de cobaye était pour ces trois cas nulle pour une dilution au quart, mais nette pour une dilution au demi, et totale dans le sérum pur.

Ainsi, avec hématies de Th... (obs. III) prélevées le 4 juillet, nous obtenions après une demi-heure d'étuve à 37° :

Tubes	1	2	3	4	5
Hémolyse.	0	0	1/10	1/5	totale.

Il y a là une vulnérabilité manifeste des hématies provenant du malade comparée à celle des hématies normales témoins qui restaient intactes même dans le tube 5. Doit-on considérer les hématies de Th... comme des hématies sensibilisées? Nous n'avons aucun argument pour trancher la question : les hématies de Th... prélevées le 4 juillet avaient une résistance presque normale aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium ($H_1 = 52$); le sérum était dépourvu de toute propriété lytique (isolysine ou insensibilisatrice).

Les faits de cet ordre que nous avons observés ne sont pas encore assez nombreux pour que nous puissions en tirer aucune conclusion précise. Nous nous contenterons d'indiquer ici que les hématies d'individus atteints d'anémie grave de type pernicieux, avec ou sans fragilité globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure

de sodium, avec ou sans isolysine ou isosensibilisatrice dans le sérum, sont, dans certains cas, facilement hémolysées par un sérum alexique de cobaye dépourvu de toute action hémolytique sur des hématies humaines normales.

DEUXIÈME PARTIE

I. — Autolysine et isolysine; identité de nature des propriétés autohémolytique et isohémolytique des sérums.

II. — Résistance des hématies aux sérums isolytiques humains et résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

DEUXIÈME PARTIE

Au cours de nos recherches sur les propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques, dont l'exposé analytique a fait l'objet de la première partie de ce travail, nous avons eu l'occasion de mettre en évidence un certain nombre de faits nouveaux, qui ne concernent pas exclusivement les modifications du sérum et des globules dans les états anémiques et ont une portée plus générale.

L'étude de ces faits peut servir à reviser, nous semble-t-il, certaines notions généralement admises sur les propriétés hémolytiques des sérums d'une part et d'autre part sur les rapports de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et la résistance des hématies aux autres agents lytiques, en particulier les propriétés hémolytiques des sérums.

C'est à cette étude que nous consacrons la deuxième partie de ce travail.

Comme ces conclusions nous seront utiles pour l'exposé

des rapports réciproques des propriétés du sérum et des hématies au cours des états anémiques auxquels nous consacrons notre troisième partie, nous avons cru nécessaire de les traiter tout d'abord.

I

AUTOLYSINE ET ISOLYSINE; IDENTITÉ DE NATURE DES PROPRIÉTÉS AUTOHÉMOLYTIQUE ET ISOHÉMOLYTIQUE DES SÉRUMS.

La distinction actuellement faite entre l'autohémolysine et l'isohémolysine d'un sérum est basée avant tout, depuis les travaux d'Erlich et Morgenroth (1), sur le fait suivant : le sérum d'un individu est capable dans certains cas d'hémolyser *in vitro* les hématies d'individus normaux de même espèce, mais est incapable, dans les mêmes conditions expérimentales, d'hémolyser ses propres hématies.

Dans leurs expériences, Erlich et Morgenroth étudiaient des hémolysines artificiellement produites : ils utilisaient le sérum de chèvres auxquelles ils avaient injecté, par voie péritonéale, de grandes quantités de sang laqué d'autres chèvres. Le sérum d'un animal ainsi préparé avait acquis la propriété d'hémolyser *in vitro* les hématies de ses congénères, mais restait sans action sur les hématies de l'animal qui avait fourni le sérum. Ils

(1) Erlich et Morgenroth. *Uber Hæmolysine* (Dritte Mitteilung). Berliner klinische Wochenschrift, XXXVII, 1900, p. 453-458.

en conclurent à l'apparition dans le sérum étudié d'une hémolysine spéciale, d'une isolysine, dont l'action n'est dirigée que sur les globules rouges provenant des autres individus de même espèce, et réservèrent le nom d'autolysine à la lysine capable de dissoudre les globules de l'animal qui fournit le sérum.

« Si nous désignons, écrivent Erlich et Morgenroth, sous le nom d'*hétérolysines* les hémolysines spécifiques obtenues par injection du sang d'espèce différente, il faut que nous appelions *isolysines* l'hémolysine qui fut produite, dans ce cas, par injection du sang de l'espèce elle-même. Mais il ne s'agit ici nullement, et nous insistons sur ce fait, d'une *autolysine*, c'est-à-dire d'une lysine qui dissout elle-même les globules sanguins de l'animal dans le sérum duquel elle circule ».

Voici d'ailleurs l'exposé résumé des expériences d'Erlich et Morgenroth :

Quatre chèvres A, B, C, D avaient été préparées par des injections de sang provenant d'autres chèvres, suivant le procédé indiqué plus haut.

Le sérum de A hémolysait, inégalement d'ailleurs, les hématies de huit autres chèvres non préparées. Il n'hémolysait pas ses propres globules. Il n'est pas fait mention dans le mémoire de l'action du sérum de A sur les globules de B, C et D.

Le sérum de B hémolysait inégalement les globules de chèvres non préparées, mais n'hémolysait ni ses propres globules ni les globules de A.

Le sérum de C hémolysait inégalement les globules de chèvres non préparées, mais n'hémolysait pas ses propres globules. Il n'est pas fait mention de son action sur les globules de A, B et D.

Le sérum de D hémolysait les globules de chèvres non préparées, les globules de B et de C, mais n'hémolysait ni ses propres globules, ni ceux de A.

Si on considère dans ces expériences la résistance des hématies dans les cas où elle a été notée, on constate que les hématies de A résistent à l'action hémolytique des sérums isolytiques de B et de C; les globules de C sont au contraire hémolysés par le sérum de A et de B.

La constatation de la résistance des hématies de A à l'action isolytique du sérum de B et de C nous semble une confirmation du fait que nous avons mis en évidence en clinique humaine : la résistance aux sérums isolytiques naturels humains des hématies provenant d'individus à sérum doué de propriétés isolytiques.

Quant au fait de la résistance inégale des hématies de A et de C aux mêmes sérums isolytiques, sur lesquels les auteurs insistent pour y voir une preuve de la diversité de nature des isolysines, nous pensons au contraire y trouver un argument en faveur de l'hypothèse que nous avons faite, à savoir que le degré de résistance des hématies à l'action lytique est en quelque sorte proportionnel à l'intensité du pouvoir lytique, ou mieux sensibilisateur du sérum de l'individu qui les fournit. Des expériences mêmes rapportées par Erlich et Morgenroth se dégage ce fait que le sérum de A était doué du pouvoir hémolytique le plus élevé.

On peut d'ailleurs noter ici, comme le fait est constant, une différence notable d'activité entre les hémolysines artificiellement provoquées dans un organisme par l'injection d'hématies et les hémolysines naturelles ou les hémolysines spontanément développées au cours

d'états pathologiques. La notion de l'existence de deux substances hémolytiques différentes : l'une, l'isolysine, dirigée contre tous les globules provenant d'individus de même espèce et sans action sur les globules du porteur; l'autre, l'autolysine, dirigée contre les globules de l'individu qui a fourni le sérum, fit fortune.

Lorsqu'on étudia au point de vue de leurs propriétés lytiques les sérums humains pathologiques, les auteurs qui apportèrent leur contribution à cette étude admirent sans discussion la réalité de cette distinction. Remarquons d'ailleurs qu'en pathologie humaine comme dans les faits expérimentaux d'Erlich et Morgenroth, c'est le pouvoir isohémolytique du sérum qu'on reneontrait constamment et non le pouvoir autohémolytique.

Deux séries de faits contribuèrent d'ailleurs à confirmer cette notion de dualité.

C'est d'une part la constatation, rare il est vrai, mais certaine, dans des observations plus récentes de l'hémolyse produite par le mélange du sérum et des globules de certains individus, en disposant l'expérience comme dans la recherche des propriétés isolytiques. Les différentes recherches complémentaires (chauffage à 56°, fixation à 0°...) montraient qu'il s'agissait de propriétés identiques à celle des hémolysines d'immunisation et il semblait logique de conclure à l'existence dans ces sérums d'une substance spéciale, d'une autolysine.

C'est, d'autre part, tout l'ensemble des faits acquis dans ces dernières années sur le mécanisme de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* et plus particulièrement l'étude du phénomène de Donath et Landsteiner.

Après l'action du refroidissement, l'hémolyse se produit dans un mélange de sérum du malade et d'hématies

provenant du malade lui-même ; les propriétés lytiques du sérum ainsi mises en évidence sont de l'ordre des hémolytiques d'immunisation, elles agissent sur les globules du sujet, il s'agit donc bien d'une autolysine.

Nous ferons remarquer dès maintenant que l'apparition des propriétés hémolytiques du sérum dans les cas d'hémoglobinurie *a frigore* se fait dans des conditions très spéciales. Le refroidissement du mélange est la condition principale de l'hémolyse : en dehors de l'intervention de ce facteur, les globules restent intacts; quel que soit le mécanisme intime de la perturbation apportée par le refroidissement, les recherches expérimentales démontrent que cette perturbation porte sur le sérum de l'hémoglobinurique en présence des hématies (qu'elles proviennent du sujet ou d'autres individus normaux de même espèce), mais qu'elle est sans effet sur les globules de l'hémoglobinurique en présence de sérum normal.

Comme sous l'influence du froid l'apparition des propriétés lytiques dans le sérum est un phénomène brutal, les hématies n'ont pu subir la transformation de nature imprécisée, mais d'existence certaine, qui les rend résistantes à l'action lytique d'un sérum dans les cas d'hémolysinhémie permanente. Les hématies de l'hémoglobinurique se comportent donc dans l'expérience de Donath et Landsteiner comme des hématies humaines normales quelconques.

Rien donc, en réalité, dans les faits concernant l'hémoglobinurie paroxystique ne permet d'admettre la réalité de l'existence de deux lysines différentes : l'autolysine et l'isolysine.

Revenons maintenant à l'expérience primitive d'Erlich et Morgenroth, et aux expériences si souvent répétées en pathologie humaine avec les sérums dits isolytiques : le sérum d'un individu est capable *in vitro* d'hémolyser les hématies d'individus normaux de même espèce, mais est incapable d'hémolyser les hématies de l'individu qui a fourni le sérum.

Ne considérant que les propriétés du sérum on en conclut que le sérum contient une hémolysine capable de se fixer sur les hématies d'individus normaux de même espèce, une isohémolysine, mais ne contient pas d'hémolysine capable de se fixer sur les hématies du porteur, par conséquent ne contient pas d'autohémolysine. La distinction entre deux substances, autolysine et isolysine, est faite sur la constatation de deux propriétés d'un même sérum alors que, par définition même, le réactif qui sert à distinguer ces deux propriétés, le globule rouge, est différent pour chaque recherche, dans un cas l'hématie normale, dans l'autre l'hématie du porteur.

Si la signification pathogénique des propriétés isohémolytiques d'un sérum peut prêter à discussion, il n'en est pas de même de leur constatation, puisqu'on utilise pour mettre en évidence ces propriétés le même échantillon d'hématies qui, en présence d'un sérum normal, ne seront pas hémolysées, qui, en présence du sérum lytique, seront hémolysées ; il est d'ailleurs prudent, pour que les résultats aient toute leur valeur, de recommencer l'expérience avec plusieurs échantillons d'hématies normales. On est alors en droit de conclure que les résultats différents obtenus en présence des mêmes hématies sont dus à des propriétés différentes des sérums,

et que le sérum étudié possède un pouvoir lytique vis-à-vis des hématies humaines normales, pouvoir que ne possèdent pas les sérums normaux.

Peut-on logiquement déduire l'existence ou l'absence d'une propriété hémolytique spéciale d'un sérum vis-à-vis des globules de l'individu qui l'a fourni, d'une automolysine en un mot, par l'expérience habituelle qui sert à cette démonstration? Que fait-on, en effet, pour rechercher l'existence de l'autolysine dans un sérum doué de propriétés isolytiques.

On dispose une expérience analogue à celle qui permet la découverte du pouvoir isolytique, mais en mettant en présence le sérum du sujet et ses propres globules et en disposant parmi les tubes témoins un mélange de ces mêmes globules et d'un sérum normal. Le sérum d'un individu normal étant sans action hémolytique sur les globules d'individu de même espèce on ne constate naturellement pas d'effet hémolytique dans ce dernier mélange. Le plus souvent on ne constate pas d'hémolyse dans le mélange du sérum du sujet suspect et de ses propres globules. Considérant implicitement ceux-ci comme normaux, on en conclut que vis-à-vis de ses propres globules le sérum du sujet suspect, s'étant comporté comme le sérum normal, ne contient pas de substances lytiques spéciales capables de se fixer sur eux, autrement dit ne contient pas d'autolysine quoiqu'il contienne une isolysine, puisqu'il s'est montré capable d'hémolyser d'autres globules rouges normaux.

C'est ici qu'il nous paraît intéressant de faire appel aux résultats de nos expériences relatées dans la première partie de ce travail (chapitre II).

Dans ces expériences nous mettions en présence le

sérum d'un individu doué de propriétés isohémolytique ou isosensibilisatrice vis-à-vis des hématies humaines normales et des globules rouges d'un autre individu dont le sérum était doué, à un taux égal, des mêmes propriétés isohémolytique ou isosensibilisatrice. Dans les conditions habituelles de la mise en évidence du pouvoir isolytique ou isosensibilisateur, l'hémolyse des hématies ne s'est jamais produite. Nous avons obtenu ce même résultat négatif dans tous les cas et avec tous les échantillons de sérums et de globules que nous avons examinés. Nous avons donc été amenés à conclure que les hématies provenant d'un individu dont le sérum possède soit un pouvoir isohémolytique, soit un pouvoir isosensibilisateur, ne sont ni hémolysées ni sensibilisées par le sérum d'autres individus possédant à un taux égal mêmes propriétés.

Les résultats de nos expériences mettent en évidence la réalité d'une cause d'erreur très importante, et tout à fait négligée, dans la recherche du pouvoir autohémolytique : la résistance des hématies à l'action lytique du sérum. Cette propriété n'est ni identique ni proportionnelle à la résistance des mêmes hématies aux autres agents lytiques, les solutions hypotoniques de chlorure de sodium en particulier.

Une seule condition commande l'apparition de la résistance à l'action lytique d'un sérum, à savoir indifféremment l'apparition dans le sérum de l'individu qui fournit les globules, soit du pouvoir isohémolytique, soit du pouvoir isosensibilisateur.

Si donc un sérum doué de propriétés lytique ou sensibilisatrice vis-à-vis de toutes les hématies humaines normales (c'est-à-dire provenant d'individus dont le

sérum est dépourvu de propriétés lytique ou sensibilisatrice) en est dépourvu vis-à-vis d'hématies provenant d'un individu dont le sérum présente mêmes propriétés lytiques pour la même raison, il en sera dépourvu *in vitro* vis-à-vis de ses propres hématies.

Autrement dit, en présence d'un tel sérum lytique les hématies de l'individu qui a fourni le sérum ou les hématies provenant d'un individu dont le sérum possède mêmes propriétés se comportent de façon identique. Si on admettait le raisonnement commun, on dirait de ce sérum qu'il contient ou qu'il ne contient pas d'isolysine, suivant qu'on l'éprouvera avec des hématies provenant d'un individu à sérum non lytique ou avec des hématies provenant d'un individu à sérum lytique.

On voit donc que, en utilisant, le dispositif expérimental classique pour mettre en évidence dans un sérum l'existence ou l'absence du pouvoir autohémolytique et pour le distinguer du pouvoir isohémolytique on met seulement en évidence des différences entre les hématies qui servent de réactif (les globules du sujet et ceux des individus normaux de même espèce) et non l'existence d'une double propriété dans le sérum étudié. Ce fait, à lui seul, suffit à expliquer l'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvés de mettre en évidence l'existence d'une « autolysine » ou mieux de propriétés hémolytiques du sérum de nos malades sur leurs propres hématies. Ce fait explique sans doute aussi la rareté des cas dans lesquels pareilles propriétés ont été mises en évidence. Il est logique d'admettre que lorsque le mélange du sérum et des globules provenant du même individu est suivi de l'hémolyse de ceux-ci, il s'agit, non pas de la présence dans le sérum

d'une lysine spéciale, d'une autolysine, mais bien d'une modification de la résistance de l'hématie à l'action agressive de la lysine, résistance dont l'existence est démontrée dans les autres cas par les faits que nous avons rapportés.

On trouverait un argument absolu en faveur de cette opinion, dans les résultats d'expériences croisées portant simultanément sur un sérum soi-disant doué de propriétés autohémolytiques, un sérum isolytique dépourvu de ces propriétés et des globules correspondants. Les hasards de l'observation clinique ne nous ont pas permis de réaliser ces expériences. Mais en l'absence de ces expériences, les constatations faites avec les sérums isolytiques nous semblent suffisantes pour considérer comme inexacte la notion actuellement admise mais non démontrée de la disparité de nature de l'autolysine et de l'isolysine d'un sérum. *Les procédés pour la recherche du pouvoir autohémolytique d'un sérum et sa différenciation du pouvoir isohémolytique mettent en évidence des* DIFFÉRENCES ENTRE HÉMATIES UTILISÉES *(les globules résistants du sujet qui a fourni le sérum et ceux, non résistants, des individus normaux de même espèce)* ET NON L'EXISTENCE D'UNE DOUBLE PROPRIÉTÉ LYTIQUE DANS LE SÉRUM ÉTUDIÉ.

Ces notions cadrent d'ailleurs beaucoup mieux avec tout ce que nous savons des sensibilisatrices dont la spécificité est déterminée par la spécificité de l'antigène qui en provoque l'apparition dans l'organisme.

Nous ne prétendons nullement apporter une notion entièrement nouvelle; quelques auteurs avaient déjà, avant nous, émis des doutes sur la réalité de la disparité de nature de l'autolysine et de l'isolysine d'un sérum.

Mais nous apportons ici des faits qui sont la démonstration non encore donnée de l'identité de nature de ces deux propriétés.

Déjà, en 1912, J. Camus et P. Pagniez (1) notent, à propos des propriétés isolytiques parfois rencontrées dans le sérum humain, que « le fait important est que ces sérums destructeurs des globules normaux sont sans action sur les globules du malade ». Mais ils ajoutent que peut-être « les globules actuellement en circulation ont subi une immunisation ». C'était indirectement admettre la possibilité de l'identité de nature de autolysine et de l'isolysine d'un sérum.

Dans deux articles récents (2) Louis Bory écrit : « L'existence dans certains sérums des propriétés isohémolytiques, c'est-à-dire provoquant la dissolution d'hématies de la même espèce, mais d'individus différents, sans avoir aucune action sur les propres hématies circulant dans ces sérums nous *oblige à admettre* que ces globules propres ont une constitution particulière qui a renforcé leur résistance moyenne ». « On conçoit qu'un sérum hypertoxique puisse être inoffensif pour ses propres globules, très nocif au contraire pour d'autres globules de même espèce, habitués, accoutumés à un milieu plus physiologique ; telle est l'origine et l'explication du pouvoir isolytique des sérums. Il est facile de conclure de ce qui précède que les isolysines et les

(1) J. Camus et P. Pagniez. *Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain.* Archives internationales de pharmacodynamie et de Thérapie. 1902, vol. X, fasc. V et VI.

(2) Louis Bory. *Introduction à l'étude des phénomènes de cytolyse. Les conditions physiologiques et pathologiques de l'homœolyse et de l'isolyse des globules rouges.* Presse médicale, n° 70, août 1913, n° 3, 10 janvier 1914.

homœolysines (autolysines) d'un sérum ne sont que les expressions d'une seule et même propriété, exercée dans des conditions différentes ».

L. Bory arrive donc aux mêmes conclusions que nous, mais pour y aboutir, il est dans la nécessité d'admettre comme nécessaire *a priori* « une constitution particulière des globules qui a renforcé leur résistance moyenne » et d'en considérer l'existence comme suffisamment démontrée par la constatation même du pouvoir isolytique sans pouvoir autolytique du sérum. Or il ne faut pas oublier que, comme nous l'avons vu, c'est précisément la constatation dans un sérum du pouvoir isolytique sans pouvoir autolytique qui fait admettre, à la majorité des auteurs, l'existence dans ce sérum de deux substances lytiques de nature différente, l'autolysine et l'isolysine.

L'auteur n'a sans doute pas eu connaissance des faits que nous avons publiés (1) démontrant la réalité de l'existence de la résistance acquise par les hématies à l'action des sérums isolytiques, puisqu'il n'y fait pas appel dans sa démonstration.

Les faits exposés dans ce chapitre sont importants au point de vue théorique comme au point de vue pratique, ils démontrent qu'il n'y a aucune raison de faire une distinction de nature entre l'autolysine et l'isolysine, l'auto et l'isosensibilisatrice ou mieux entre les pro-

(1) F. Widal et R.-J. Weissenbach. Anémie pernicieuse cryptogénétique avec hémolysinhémie et fragilité globulaire alternantes. Présence constante de l'isosensibilisatrice dans le sérum. Résistance a l'action de la sensibilisatrice hémolytique des hématies provenant d'individus dont le sérum est doué de propriétés isolytiques. Bull. et Mémoires de la Société méd. des hôpitaux de Paris. Séance du 25 juillet 1913, p. 250.

priétés autohémolytiques et isohémolytiques d'un sérum ; il s'agit là au contraire d'une seule et même propriété lytique ou sensibilisatrice du sérum vis-à-vis du globule rouge correspondant, le globule rouge humain dans les cas que nous envisageons (1).

(1) Nous avons employé néanmoins et continuerons d'employer au cours de ce travail les expressions de auto et isolysine, isosensibilisatrice, pouvoir auto et isohémolytique; nous ne l'avons fait que pour en rendre plus aisée et plus simple la lecture, mais nous estimons qu'il serait plus logique de voir disparaître cette dualité d'expression liée à la notion de dualité de nature quand on parle des propriétés hémolytiques d'un sérum, et d'employer l'expression d'hémolysine ou de pouvoir hémolytique du sérum humain sur les hématies humaines, mais en spécifiant pour chaque cas si les globules de l'individu qui a fourni le sérum résistent ou non à l'action lytique de son sérum.

II

RÉSISTANCE DES HÉMATIES A L'ACTION DES SÉRUMS ISOLYTIQUES HUMAINS ET RÉSISTANCE GLOBULAIRE AUX SOLUTIONS HYPOTONIQUES DE CHLORURE DE SODIUM

L'étude de la résistance de certains échantillons d'hématies à l'action lytique naturelle des sérums humains (Première Partie. Chapitre II) nous a conduit à rechercher comparativement la résistance de ces mêmes hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium. E. Weill et Dufourt (1) ont rapporté dix observations de malades divers, atteints ou non d'anémie, dont le sérum possédait des propriétés isolytiques et dont les globules présentaient une hyperrésistance aux solutions hypotoniques. Ils concluent de leurs recherches que la présence d'une isolysine sanguine provoque une augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Dès le début de nos recherches, nous avions eu l'attention attirée sur les rapports qui peuvent unir la résis-

(1) Weill et Dufour. Presse médicale, 9 juillet 1913, n° 56.

tance aux isolysines naturelles et la résistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Pour chacun des malades dont les hématies étaient résistantes à l'action des sérums lytiques naturels humains nous avons mesuré la résistance globulaire du même échantillon aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium. Les chiffres obtenus sont les suivants :

Observation	II.	$H_I = 62$	$H_T = 26$
—	IV.	$H_I = 86$	$H_T = 10$
—	V.	$H_I = 60$	$H_T = 34$
—	VI.	$H_I = 54$	$H_T = 20$
—	VII.	$H_I = 56$	$H_T = 16$
Vo....	. . . . .	$H_I = 50$	$H_T = 36$

A l'exception de Vo... (G. R. = 4.120.000 par millimètre cube) tous les malades ci-dessus sont des anémiques.

Si l'on prend comme mesure de la résistance globulaire l'hémolyse initiale, c'est-à-dire la résistance minima, dans tous ces cas la résistance est normale ou diminuée mais non augmentée.

La résistance maxima, mesurée par le taux de l'hémolyse, est normale ou augmentée. Nous avons vu que cette augmentation partielle de la résistance globulaire, portant sur la résistance maxima est l'expression de la régénération sanguine. Elle ne saurait être envisagée comme dépendant de la présence d'isolysine dans le sérum, comme le démontre l'apparition de cette augmentation dans les anémies par soustraction sanguine et dans nos nombreuses observations d'anémie sans hémolysinhémie.

Une démonstration directe de cette indépendance nous

est donnée d'ailleurs par l'examen des hématies des malades des observations III, VIII et XIX.

Les hématies de Th... (obs. III) sont agglutinées et hémolysées par les sérums lytiques au même titre que des hématies normales. Leur résistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium est de

$$H_I = 64$$
$$H_T = 10$$

Les hématies de Bo... (obs. VIII) sont agglutinées et hémolysées au même titre que des hématies normales. Leur résistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium est de

$$H_I = 48$$
$$H_T = 8$$

Les hématies de Ma... (obs. XIX), prélevées le 10 juin, sont agglutinées et hémolysées au même titre que des hématies normales. Leur résistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium est de

$$H_I = 66$$
$$H_T = 10$$

Le sérum de ces trois malades était par contre dépourvu de toute propriété isolytique ou isosensibilisatrice.

D'ailleurs, de l'étude comparée de nos observations découle ce fait qu'en dehors de la présence des propriétés lytiques du sérum, tous les autres facteurs y compris l'hyperrésistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium sont sans influence : seule l'apparition du pouvoir lytique ou sensibilisateur dans le sérum com-

mande l'apparition de la résistance aux propriétés lytiques ou sensibilisatrices. Les observations IV, V et VII sont à ce sujet particulièrement démonstratives. Dans les observations IV et VII le sérum est *au premier examen* dépourvu de pouvoir lytique ou sensibilisateur, les hématies se comportent comme des hématies normales et sont hémolysées par les sérums lytiques.

Au deuxième examen, le sérum des deux malades acquiert des propriétés lytiques, les hématies deviennent résistantes à l'action des mêmes sérums. La résistance globulaire est pour chaque cas et à chaque examen.

Observation IV.

19 avril.	H_I	= 66
	H_I non totale	= 20
22 —	H_I	= 86
	H_T	= 10

Observation VII.

19 avril	H_I	= 74
	H_T	= 20
22 —	H_I	= 56
	H^T	= 16

Dans l'observation V c'est le phénomène inverse qui se produit : aux premiers examens le sérum se montre constamment doué de propriétés isolytique ou isosensibilisatrice, les résistances globulaires maxima et minima présentent suivant les examens des variations considérables, les hématies sont résistantes à l'action des sérums lytiques. Plus tard aux examens du 3 et du 15 juillet, le sérum perd ses propriétés lytiques, les hématies se comportent alors comme des hématies normales et sont hémolysées par les sérums lytiques.

Nous croyons avoir démontré par l'exposé des faits ci-dessus qu'il n'existe aucun rapport direct, de cause à effet, entre la présence d'une isolysine sanguine et l'hyperrésistance aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium. Il n'en existe pas plus entre la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et la résistance des hématies à l'action des sérums isolytiques humains. La présence de celle-ci est exclusivement fonction de la présence des propriétés lytiques dans le sérum de l'individu qui a fourni les hématies résistantes.

TROISIÈME PARTIE

Évolution et rapports réciproques des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges au cours des états anémiques. Leur signification étiologique, pathogénique et pronostique.

TROISIÈME PARTIE

Évolution et rapports réciproques des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges au cours des états anémiques. — Leur signification étiologique, pathogénique et pronostique.

I

RÉSISTANCE GLOBULAIRE AUX SOLUTIONS HYPOTONIQUES DE CHLORURE DE SODIUM ET DÉGLOBULISATION

Les rapports qui suivent les variations de la résistance globulaire et l'évolution de la déglobulisation au cours des anémies graves s'imposent de toute évidence par l'étude des résultats d'examens répétés chez le même malade.

Les anémies graves sont sans doute des cas plus favorables à la mise en lumière de ces rapports, mais il faut bien savoir que l'étude de cas d'anémie de deuxième degré nous a permis de faire des constatations du même ordre. Mais nous ne saurions trop insister sur l'importance des examens fréquemment répétés, qui

seuls peuvent donner une idée précise de la marche des phénomènes.

Dans notre observation I (voir le graphique annexé à l'observation), nous voyons pendant une première période la résistance globulaire diminuer, l'hémolyse initiale passant de 48 à 52 et à 62. Le nombre des globules rouges par millimètre cube passe, dans le même temps, de 800.000 à 430.000 suivant une courbe régulièrement descendante. La courbe de résistance minima des hématies est parallèle à la courbe de déglobulisation. Pendant la deuxième période, la courbe de numération présente des chutes brusques, le nombre des globules rouges par millimètre cube passant, par exemple, de 1.450.000 le 3 janvier, à 900.000 le 4 janvier; elle présente aussi des réascensions intercalaires. Aux chutes brusques du 4 et du 23 janvier correspond une diminution de la résistance globulaire à 60 (4 janvier) et à 58 (23 janvier). Aux réascensions de la courbe de numération répond une réascension de la courbe de résistance minima, qui est normale le 2 janvier ($H_1 = 48$), le 14 janvier ($H_1 = 50$) et le 21 janvier ($H_1 = 48$). Le parallélisme est évident entre l'évolution de la déglobulisation, de l'anémie et celle de la fragilité globulaire, mesurée par le taux de la résistance minima.

Dans notre observation II, anémie du 2e degré terminée par guérison, aux phases de déglobulisation du 23 janvier et du 24 février correspond une diminution de la résistance globulaire à 60 et 64; aux phases d'équilibre ou d'amélioration du 17 février et du 10 mars une résistance globulaire presque normale à 54.

Dans notre observation IV, le nombre des globules rouges par millimètre cube s'abaisse, du 18 au 22 avril,

de 700.000 à 380.000; la résistance minima passe de 66 à 86, 24 heures avant la mort.

Dans notre observation III, le nombre des globules rouges par millimètre cube est de 1.800.000 le 22 avril, 1.450.000 le 23, 1.320.000 le 25, 950.000 le 28; la résistance minima à 58 le 23, à 70 le 25, à 72 le 28.

Même évolution parallèle de la courbe de déglobulisation et de la courbe de la résistance minima des hématies dans l'observation V où nous avons répété 8 fois cette dernière recherche. Inversement, nous observons la réascension de la courbe de numération globulaire et l'augmentation parallèle de la résistance minima dans les observations VII et XIX.

Variations de la fragilité globulaire, parallélisme étroit des courbes évolutives de la résistance globulaire et du taux des hématies, tels sont les deux caractères principaux tirés de l'étude de la résistance minima au cours des états anémiques. Ces caractères sont particulièrement accentués au cours de l'évolution des anémies pernicieuses dites cryptogénétiques, mais on peut les observer à un moindre degré dans les anémies légères et dans les anémies, graves ou bénignes, symptomatiques des affections les plus variées.

Les variations de la résistance maxima sont liées strictement au processus de rénovation sanguine, l'augmentation de la résistance maxima indiquant une exaltation du pouvoir rénovateur. Ce fait se dégage nettement de l'examen des courbes de nos différentes observations, mais il apparaît particulièrement évident dans l'observation III. Aux examens des 23, 25 et 28 avril le nombre des globules rouges par millimètre cube passe de 1.800.000 à 1.300.000 et 900.000; ce chiffre se

relève ensuite pour osciller autour d'un million. La résistance maxima des hématies passe simultanément de 30 à 22, puis 18, 10 et 14. Le nombre des globules rouges par millimètre cube s'abaisse tant que la rénovation sanguine, mesurée par le chiffre de la résistance maxima est à peu près égale à celle d'un individu normal. Mais, quand la régénération sanguine se fait plus active, jugée par l'augmentation de la résistance maxima, le nombre des globules rouges, par millimètre cube, reste à peu près stationnaire, l'anémie ne s'aggrave pas.

En résumé, le degré de l'anémie apparaît commandé par deux facteurs : la destruction globulaire (1) et la régénération sanguine. Les variations de la résistance minima ne sont pas seulement le témoin de la destruction globulaire ou les variations de la résistance maxima le témoin de la régénération sanguine; elles peuvent servir les unes et les autres à mesurer l'intensité, le degré de chacun de ces deux processus. Étudiées dans leurs variations parallèles et comparées à l'évolution de l'anémie figurée par la courbe de numération globulaire, elles en expliquent aisément les diverses modalités.

(1) Nous rappelons que nous n'envisageons pas, au cours de ces recherches, les anémies par soustraction sanguine, les anémies secondaires aux hémorragies externes.

II

RÉSISTANCE GLOBULAIRE AUX SOLUTIONS HYPOTONIQUES DE CHLORURE DE SODIUM ET PROPRIÉTÉS HÉMOLYTIQUES DU SÉRUM (ISOHÉMOLYSINE, ISOSENSIBILISATRICE)

Nous envisagerons dans ce chapitre les rapports qui unissent les variations du pouvoir hémolytique du sérum et les variations de la résistance globulaire. Rien ne vaut pour cette étude l'analyse même des faits.

Dans l'observation I, cinq fois le sérum présente une isolysine active, le 8 et le 27 décembre, le 2, le 14 et le 21 janvier; la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de NaCl est normale ou à peu près. Quatre fois le sérum se trouve dénué de propriétés isohémolytiques le 23, le 25, le 31 décembre et le 4 janvier; la résistance globulaire est abaissée, l'hémolyse initiale se produisant pour des solutions de chlorure de sodium de 5,8 p. 1000 (23 décembre), de 6,2 p. 1000 (25 décembre) et 6,0 p. 1000 (4 janvier).

La succession, l'alternance de l'hémolysinhémie et de la fragilité globulaire est évidente.

Cette constatation semblerait un argument de premier

ordre en faveur de la théorie qui voit dans la fragilité globulaire le signe, le stigmate de la fixation sur le globule rouge de l'hémolysine, ou mieux de la sensibilisatrice, antérieurement libre dans le sérum, l'hématie fragile n'étant qu'une hématie sensibilisée. Dans notre observation, semblable interprétation ne nous paraît pas vraisemblable. Si le sérum a perdu son pouvoir isolytique, ce n'est pas que la sensibilisatrice ait disparu du sérum pour se fixer sur les hématies; une technique appropriée montre, en effet, que la sensibilisatrice hémolytique est toujours présente dans le sérum. Mais le pouvoir hémolytique total (sensibilisatrice + complément) du sérum a disparu parce que sont apparues, au même moment, des propriétés nouvelles inhibitrices de l'hémolyse, probablement anticomplémentaires dont le pouvoir antihémolytique n'est qu'une des modalités. La connaissance de ce fait, capital pour la compréhension des modifications des propriétés du sérum et des globules, ne pouvait se déduire que de l'étude comparée et prolongée de ces diverses propriétés.

Il est donc bien démontré que la disparition du pouvoir isohémolytique total du sérum n'est pas toujours due à la disparition de la sensibilisatrice libre, ou à sa fixation sur les globules entraînant leur fragilisation; mais qu'elle dépend dans certains cas de propriétés nouvelles antihémolytiques acquises par le sérum.

D'ailleurs on peut observer la disparition du pouvoir isohémolytique du sérum sans voir apparaître ou augmenter la fragilité globulaire.

Ainsi dans l'observation V, le 6 mars le sérum est doué d'un fort pouvoir isohémolytique, la résistance globulaire est abaissée ($H_1 = 60$). Le 16 mars le pouvoir isohémolytique du sérum a disparu, la résistance globulaire, loin de s'abaisser, se rapproche de la valeur normale ($H_1 = 54$).

Dans l'observation II, le 8 février le sérum est doué de propriétés isohémolytiques, la résistance globulaire est abaissée ($H_1 = 60$); le 17 février l'isolysine disparaît du sérum, la résistance globulaire se rapproche du chiffre normal ($H_1 = 54$).

De plus, si au lieu de considérer le pouvoir hémolytique global du sérum, on envisage seulement la présence ou l'absence de l'isosensibilisatrice on constate que sa disparition du sérum n'est en rien liée à l'apparition ou à l'augmentation de la fragilité globulaire; souvent même c'est l'inverse qui se produit, en particulier dans les phases d'amélioration, quand se relève la courbe de numération globulaire, on voit à la fois diminuer la fragilité globulaire et disparaître les propriétés isohémolytique et isosensibilisatrice. Dans l'observation VII, le 27 mai l'isosensibilisatrice est présente dans le sérum, la résistance globulaire est abaissée ($H_1 = 56$), le nombre des globules rouges est de 2.570.000 par millimètre cube; le 29 juin, l'isosensibilisatrice a disparu du sérum, la résistance globulaire est normale, le nombre des globules rouges est de 3.850.000 par millimètre cube.

Enfin l'étude de certains cas, comme notre observation V, montre que chez certains individus la résistance globulaire peut présenter des variations considérables et la recherche du pouvoir isolytique et de l'isosen-

sibilisatrice donner constamment un résultat négatif.

Il ne nous semble donc pas possible d'admettre l'existence d'un rapport direct de cause à effet entre la disparition des propriétés lytiques (isolysine et isosensibilisatrice) du sérum et l'apparition de la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

III

PROPRIÉTÉS HÉMOLYTIQUES DU SÉRUM (ISOHÉMOLYSINE ISOSENSIBILISATRICE) ET DÉGLOBULISATION

Les rapports qui unissent la présence, les variations ou la disparition des propriétés hémolytiques du sérum et l'évolution de l'anémie sont plus difficiles à préciser. Nous nous en tiendrons dans ce chapitre à la seule étude des faits sans chercher à en tirer aucune déduction pathogénique.

Notons d'abord que le sérum peut se montrer constamment privé de propriétés hémolytiques, isolytique ou isosensibilisatrice, au cours de l'évolution d'une anémie, qu'il s'agisse d'anémie légère ou d'anémie grave de type pernicieux, d'anémie symptomatique ou cryptogénétique et cela quel que soit le moment où on fasse l'examen période de déglobulisation ou période de rémission. Tel est le cas de nos observations III, VIII, IX, X, XI, XIII, XVI, XVIII et XX. L'observation III, anémie pernicieuse cryptogénétique terminée par la mort, est à ce point de vue la plus importante puisque

nous avons pu suivre l'évolution de la maladie pendant près de quatre mois en répétant les examens.

Dans les cas où le sérum est doué de propriétés hémolytiques, l'étude des faits ne permet guère de préciser les rapports qui unissent la présence et les variations des propriétés lytiques du sérum et l'évolution de l'anémie. Rappelons tout d'abord que, comme nous l'avons montré, on ne peut légitimement conclure à la la disparition ou à l'absence des propriétés lytiques que par la constatation de l'absence de l'isosensibilisatrice, dans les cas où la recherche du pouvoir isolytique par le procédé classique a donné un résultat négatif.

Tantôt on constate la disparition des propriétés lytiques du sérum quand augmente le nombre de globules rouges par millimètre cube, comme dans nos observations VII (29 juin) et XIX (28 juillet).

Tantôt au contraire le sérum perd ses propriétés lytiques quand l'anémie s'aggrave et quand s'abaisse la courbe de numération globulaire, comme dans nos observations IV (22 avril) et V (4 et 15 juillet).

Tantôt les propriétés lytiques antérieurement absentes font leur apparition quand augmente le nombre des globules rouges par millimètre cube, correspondant à une amélioration clinique évidente comme dans l'observation VII (27 mai).

Nous n'avons pas observé l'apparition des propriétés lytiques, leur absence ayant été antérieurement vérifiée, coïncidant avec l'aggravation de l'anémie.

Rappelons afin que si nous avons rencontré plus souvent le sérum doué de propriétés hémolytiques (isolysine ou isosenbilisatrice) dans les anémies graves de type pernicieux (5 fois sur 6 : obs. I, IV, V, XII, XIX),

nous avons rencontré mêmes propriétés dans le sérum d'individus atteints d'anémie du 3e degré (obs. VII) et du 2e degré (obs. II, VI et XVII).

Si nous envisageons nos observations en les groupant par classe étiologique nous constatons :

Sur 3 observations d'anémie pernicieuse cryptogénétique le sérum était doué de propriétés lytiques dans 2 cas (obs. I et V) et en était constamment privé dans un cas (obs. III) ;

Sur 3 observations d'anémie pernicieuse symptomatique le sérum était doué de propriétés lytiques dans chaque cas (obs. IV : mal de Bright; obs. XII : tuberculose; obs. XIX : hérédosyphilis);

Dans 1 cas d'anémie splénomégalique du deuxième degré d'origine inconnue (obs. II) le sérum était doué de propriétés lytiques;

Sur 4 cas d'anémie symptomatique de cancer nous constatons une fois (obs. VI) l'existence de propriétés lytiques du sérum, et trois fois leur absence (obs. VIII, IX, XV);

Le sérum était encore doué de propriétés lytiques dans 1 cas d'hémorragies par fibrome (obs. VII), dans 1 cas d'anémie du 2e degré par hématocèle (obs. XVII) ;

Le sérum était dépourvu de propriétés lytiques dans 1 cas d'anémie par hémorragies par fibrome (obs. XIII), dans 1 cas d'anémie avec purpura (obs. X), dans 2 cas d'anémie chez des tuberculeux (obs. XI et XVI), dans 1 cas d'anémie rhumatismale (obs. XVIII), dans 1 cas d'anémie du 3e degré par intoxication chronique benzinique (obs. XX).

De l'étude comparée de nos observations il ne nous

semble pas possible de préciser la nature des rapports qui unissent l'évolution de l'anémie à la présence, aux variations ou à la disparition des propriétés lytiques du sérum. Par contre, il n'existe aucun rapport entre la présence ou l'absence des propriétés lytiques et la cause première de l'anémie.

De plus, si on observe plus fréquemment les propriétés lytiques du sérum dans les anémies graves de type pernicieux, l'existence de ces propriétés ne constitue pas un caractère constant de ces formes; on peut l'observer tout aussi bien dans des anémies légères et même en dehors de tout état anémique.

IV

POUVOIR ANTIHÉMOLYTIQUE THERMOLABILE, PROPRIÉTÉS LYTIQUES DU SÉRUM, RÉSISTANCE GLOBULAIRE ET DÉGLOBULISATION.

Le nombre de cas dans lesquels nous avons pu étudier l'apparition et les variations du pouvoir antihémolytique thermolabile n'est pas assez considérable pour que nous puissions apporter de conclusions fermes à ce chapitre.

Il est toutefois quelques points bien acquis : tout d'abord c'est le rôle joué par l'apparition de cette propriété nouvelle dans un sérum pour masquer les propriétés hémolytiques de ce sérum ou du moins pour en entraver la mise en évidence par les procédés habituels. Souvent, au cours de nos recherches, nous n'avons pu mettre en évidence le pouvoir isohémolytique d'un sérum par le procédé classique, ou vu disparaître ce pouvoir, alors que l'isosensibilisatrice était néanmoins présente, ce qu'il était facile de démontrer en utilisant pour la mettre en évidence le procédé que nous avons décrit. Tel fut le cas dans les observations II (24 février),

IV (22 avril) et V (21 janvier, 9 février, 17 février, 6 mars, 16 mars). Mais il faut remarquer, que le pouvoir antihémolytique thermolabile n'est certainement pas la seule des propriétés antagonistes de l'hémolyse que possèdent les sérums que nous avons étudiés.

En effet, certains sérums pour lesquels la recherche du pouvoir antihémolytique thermolabile donnait un résultat négatif, étaient privés de pouvoir isohémolytique malgré la présence de l'isosensibilisatrice qu'on y pouvait déceler par la technique appropriée, et quoiqu'ils fussent suffisamment riches en complément : observations II (8 et 18 février, 10 mars) et V (27 janvier et 27 février).

Ajoutons encore que l'existence du pouvoir antihémolytique thermolabile est indépendante de l'existence dans le sérum de propriétés isohémolytique ou isosenbilatrice.

L'isosensibilisatrice était absente et le pouvoir antihémolytique élevé aux différents examens de l'observation III, le 19 avril dans l'observation IV et dans l'observation XIII.

L'apparition ou l'augmentation du pouvoir antihémolytique thermolabile semblent indépendantes de l'apparition de la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium jugée par l'abaissement de la résistance minima.

Le pouvoir antihémolytique thermolabile apparaît, coïncidant avec la régression de la fragilité globulaire dans l'observation V le 16 mars, avec une résistance globulaire minima normale dans l'observation XIII. Au contraire, dans l'observation II, le 24 mars l'apparition du pouvoir antihémolytique thermolabile coïncide avec

un abaissement de la résistance minima. Il en est de même dans l'observation III le 28 avril, l'observation IV le 22 avril, l'observation V le 9 et le 17 février et le 6 mars.

Si l'apparition ou l'augmentation du pouvoir antihémolytique sont indépendantes des variations de la fragilité globulaire, elles paraissent par contre nettement en rapport avec la rénovation sanguine jugée par la formule hématologique, par l'augmentation de la résistance maxima et par l'évolution ultérieure de la courbe de numération globulaire. On ne peut toutefois tenir compte de ce dernier élément que dans les cas où l'intensité du processus destructeur n'est pas tellement accentuée qu'elle ne rende inutile tout effort de rénovation sanguine comme dans l'observation IV.

Dans l'observation II l'apparition dans le sérum, le 24 février, du pouvoir hémolytique thermolabile coïncide bien avec une diminution de la résistance minima, mais aussi avec une augmentation de la résistance maxima; elle est suivie d'une augmentation régulière du nombre des globules rouges qui passe de 2.300.000 le 24 février à 3.400.000 par millimètre cube le 10 mars.

Dans l'observation V, l'apparition ou l'augmentation du pouvoir antihémolytique thermolabile, qu'elles coïncident ou non avec une diminution de la résistance minima, sont toujours suivies d'une réascension de la courbe de numération globulaire, d'une augmentation du nombre des globules rouges par millimètre cube.

Dans l'observation III, à un premier examen, le 23 avril, le pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum de taux élevé coexiste avec une résistance minima abaissée ($H_1 = 58$), une résistance maxima normale ($H_T = 30$), le

nombre des globules rouges par millimètre cube est de 1.450.000; à un deuxième examen la résistance minima s'abaisse encore ($H_1 = 70$), la résistance maxima s'élève ($H_T = 22$), le chiffre des globules rouges tombe à 1.300.000; à un troisième examen, pratiqué trois jours plus tard, le nombre des globules rouges s'est abaissé à 900.000 par millimètre cube, la résistance minima diminue encore; ($H_1 = 72$), mais la résistance maxima s'élève ($H_T = 18$), le pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum est élevé, la courbe de numération globulaire se relève dans les jours qui suivent et le nombre des globules rouges par millimètre cube, au lieu de diminuer progressivement, s'équilibre autour de 1.100.000.

Rapprochons de ces faits l'existence d'un pouvoir antihémolytique thermolabile élevé dans le sérum de la femme de l'observation XIII atteinte d'anémie du 2e degré par métrorragies, avec résistance globulaire minima normale ($H_1 = 48$) et résistance maxima très augmentée ($H_T = 12$).

Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher le pouvoir antihémolytique thermolabile, dont nous avons constaté l'existence dans le sérum d'anémiques en rénovation sanguine, des propriétés hémopoiétiques découvertes par P. Carnot (1) dans le sérum des animaux en période de régénération sanguine après saignée. Le sérum hémopoiétique ne semble pas perdre par vieillissement mais perd par chauffage à 56° en grande partie sinon totalement son activité.

(1) La constatation de la présence dans un sérum du pouvoir antihémolytique thermolabile nous apparaît donc comme un bon signe de rénovation sanguine, mais elle est, au point de vue pratique de recherche, moins aisée que l'étude de la formule hématologique ou que celle de la résistance globulaire maxima aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

V

SIGNIFICATION ÉTIOLOGIQUE, PATHOGÉNIQUE ET PRONOSTIQUE DES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU SÉRUM ET DES HÉMATIES DANS LES ÉTATS ANÉMIQUES

ÉTIOLOGIE

De l'ensemble de nos recherches aucune des propriétés étudiées n'apparaît comme caractéristique d'une forme étiologique. Qu'il s'agisse de la fragilité globulaire ou de la présence de propriétés lytiques (isolysine ou isosensibilisatrice) dans le sérum, aucun de ces éléments, seul ou associé, n'est plus spécial à un type étiologique. On les observe au cours des anémies symptomatiques comme au cours des anémies dites cryptogénétiques ; mais ils peuvent aussi faire défaut dans ces dernières.

Toutes nos observations se rapportent à des cas d'anémie de type plastique ou hypoplastique ; discrète ou accentuée la régénération sanguine existait. N'ayant pas eu l'occasion d'étudier un seul cas d'anémie aplastique vraie, nous ignorons si une étude analogue à celle

que nous avons faite pour les anémies plastiques, permettrait de mettre en évidence quelques caractères différentiels, en dehors de l'absence d'augmentation de la résistance maxima coïncidant avec la diminution de la résistance minima aux solutions de NaCl signalée par Et. May dans sa thèse.

Les modifications des propriétés biologiques du sérum et des hématies pas plus que les caractères cytologiques du sang ne peuvent donc donner de renseignements sur la nature ou sur la cause première de l'anémie, considérées isolément, ou réunies; elles ne sont caractéristiques d'aucune forme étiologique, elles ne servent qu'à indiquer, et dans certains cas à mesurer, l'intensité de chacun des deux processus opposés en présence : la destruction globulaire et la régénération hématique.

PATHOGÉNIE

Si on s'en tient aux seuls arguments apportés par l'étude comparée des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques, il est difficile d'affirmer le rôle exact joué par les perturbations constatées et l'apparition des propriétés nouvelles dans le mécanisme de l'anémie.

Dans tous les cas où la clinique et les constatations hématologiques impliquent l'idée d'un processus exagéré de destruction globulaire, l'étude des propriétés biologiques du sérum et des hématies permet de constater des modifications importantes et l'apparition de propriétés nouvelles, dont les variations sont en rapport évident avec celles de l'anémie.

La *fragilité globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium* est de constatation constante, au moins à certaines périodes de l'évolution des anémies graves. Si on la retrouve moins fréquemment dans les autres états anémiques, c'est bien vraisemblablement parce que nos moyens actuels de mesure de la résistance globulaire ne permettant pas de dépister les cas dans lesquels, pour ne pas être aussi accentuée, la fragilité globulaire n'en n'existe pas moins à un degré léger, comparé à l'état strictement physiologique.

La fragilité globulaire, jugée par la diminution de la résistance minima des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium, apparaît donc comme un fait trop général au cours des états anémiques, mais surtout ses variations sont trop intimement liées à l'évolution de la déglobulisation pour qu'on ne soit pas tenté d'attacher une signification pathogénique à sa constatation.

Et pourtant, étant donné l'état actuel de nos connaissances sur la résistance globulaire, il ne nous semble pas qu'on puisse attribuer, à cette diminution de la résistance minima des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium dans les états anémiques, une signification autre que celle d'un signe de l'augmentation dans la masse totale des globules rouges circulant, du nombre des hématies vieillies, fonction de l'accélération ou de l'exagération du processus hématolytique normal. C'est donc faire de la constatation de la fragilité globale un signe ou un stigmate d'ordre biologique, d'hyperhématolyse mais sans que cette constatation apporte aucun renseignement sur la cause, ou la nature intime du processus d'hyperhématolyse.

Il faut avouer que cette notion n'était guère nécessaire et que, en dehors des anémies secondaires aux hémorragies externes et des anémies dites aplastiques par agénération sanguine, rarissimes, la clinique et l'anatomie pathologique avaient depuis longtemps démontré le rôle joué dans les états anémiques par l'exagération du processus hématolytique.

L'existence et les variations des *propriétés hémolytiques* (isolysine et isosensibilisatrice) du sérum dans les états anémiques ont-elles une signification plus précise?

La présence dans le sérum des propriétés lytique ou sensibilisatrice est-elle la cause déterminante et unique de la déglobulisation? Est-elle au contraire la conséquence de la destruction globulaire exagérée et, dans ce cas, ne joue-t-elle pas un rôle, secondaire mais réel, dans l'accentuation du processus d'hyperhématolyse?

Déjà, en 1902, en manière de conclusion à leur intéressant mémoire (1) sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain, Jean Camus et P. Pagniez s'étaient posé même question.

En 1908 Chauffard et J. Troisier (2), à propos d'une observation d'anémie grave de type pernicieux, accompagnée de subictère, constatant dans le sérum la présence d'une isosensibilisatrice active, admettent comme vraisemblable l'hypothèse du rôle joué par cette propriété du sérum dans la destruction globulaire.

Depuis, la plupart des auteurs qui ont rapporté des

(1) Jean Camus et P. Pagniez. *Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain.* Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1902. Vol. X, fasc. V et VI.

(2) A. Chauffard et J. Troisier. *Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves.* Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. Séance du 10 juillet 1908, p. 94.

observations d'anémie avec présence dans le sérum des malades de propriétés hémolytiques ont admis comme démontré le rôle joué par la lysine dans la genèse de la déglobulisation et considéré ces faits comme des cas d'anémie hémolysinique ou d'anémie par hémolysine.

Toutefois, pour les états anémiques, nous n'avons pas connaissance qu'une démonstration directe valable en ait jamais été donnée, si on veut bien ne pas considérer comme une démonstration du rôle joué par lysine sa seule présence dans le sérum.

La notion du rôle joué par les propriétés hémolytiques du sérum comme cause déterminante de la déglobulisation, dans les états anémiques, dérive de la connaissance du rôle joué par les lysines humorales dans d'autres états pathologiques. Nous avons en vue les conclusions de l'étude des hémolysines des séreuses faite surtout par G. Guillain et J. Troisier (1), l'ensemble de nos connaissances sur l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, auxquelles il faut ajouter les résultats de quelques recherches d'ordre expérimental, en particulier celles de Nolf (2).

Mais aucun des faits envisagés dans l'étude des propriétés lytiques du sérum, pas plus que dans l'étude de leurs variations ou de leurs rapports avec les autres propriétés biologiques du sérum et des hématies au cours des états anémiques ne nous semble susceptible d'apporter de démonstration du rôle direct joué par la

(1) J. Troisier. *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires*. Thèse de Paris, 1910.

G. Guillain et J. Troisier. *Du rôle des hémolysines en pathologie*. Rapport au XIIe Congrès français de médecine, Lyon, 1911.

(2) P. Nolf. *Les hémolysines au point de vue expérimental*. Rapport au XIIe Congrès français de médecine, Lyon, 1911.

présence de ces propriétés, dans la physiopathologie des anémies, comme cause déterminante de l'hyperhématolyse et de la déglobulisation.

Nous pensons nous tenir dans les limites tracées par l'étude des faits, en considérant la fragilité globulaire et la présence des propriétés lytique ou sensibilisatrice comme les témoins, et non comme la cause de l'hyperhématolyse et de l'anémie qu'elle entraîne.

PRONOSTIC

Parmi les propriétés étudiées, il n'en est qu'une, la résistance maxima des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium, qui nous semble comporter, *comme constatation isolée*, une signification pronostique.

Considérées isolément, aucune autre n'a de signification, mais leur *étude comparée* et surtout leur *constatation simultanée* nous semble présenter une réelle valeur pronostique. Leur étude apporte un peu de précision dans l'appréciation des deux forces antagonistes en présence, la déglobulisation et la rénovation sanguine, et permet d'augurer du sens dans lequel évolue l'anémie : aggravation ou amélioration. Il y a là un complément d'enquête important qui s'ajoute à l'étude de la formule hématologique telle qu'elle a été précisée par les travaux de Ménétrier, de Vaquez et d'Aubertin; mais celle-ci reste toujours par sa simplicité le procédé clinique par excellence.

Comme constatation isolée, *l'augmentation de la résistance maxima* des hématies aux solutions hypoto-

niques de NaCl est un indice de régénération sanguine; elle lui est en quelque sorte proportionnelle. Sa constatation et sa détermination par une méthode précise, permet d'affirmer et même de mesurer l'effort de rénovation sanguine, l'activité des organes hématopoiétiques. Sa recherche dans toutes nos observations, mais plus spécialement dans nos cas d'anémie grave, de type hypoplastique, nous a fourni des renseignements plus précis que l'étude comparée de la seule formule hématologique. Mais l'augmentation de la résistance maxima perd sa valeur, en temps que signe d'évolution favorable si elle coexiste avec une diminution marqué de la résistance minima (obs. IV).

Plus importants sont les renseignements fournis par l'étude évolutive ou la constatation simultanée de plusieurs des caractères décrits.

La disparition du pouvoir isolytique, avec persistance dans le sérum de l'isosensibilisatrice et apparition de la fragilité globulaire mesurée par la diminution de la résistance minima est un indice d'évolution fâcheuse.

Dans l'observation I, le 8 décembre, le nombre des globules rouges est de 770.000 par millimètre cube, la résistance globulaire normale ($H_1 = 48$), l'isolysine présente; le 23 et le 25 décembre, le pouvoir isolytique disparaît du sérum, l'isosensibilisatrice est toujours présente, la résistance globulaire minima s'abaisse à $H_1 = 58$ et $H_1 = 62$; l'anémie s'accentue et le nombre des globules rouges tombe à 610.000 par millimètre cube le 23 décembre et à 410.000 par millimètre cube le 25 décembre. Le 2 janvier, le nombre des globules rouges est de 1.500.000 par millimètre cube, la résistance globulaire normale ($H_1 = 48$), l'isolysine présente; le 4 janvier la

résistance globulaire minima s'abaisse à $H_1 = 60$, le pouvoir isolytique disparaît du sérum, l'isosensibilisatrice est toujours présente, le nombre des globules rouges s'abaisse au-dessous de 900.000 par millimètre cube.

La *persistance* ou l'*apparition du pouvoir isolytique* coïncidant avec l'*apparition de la fragilité globulaire* mesurée par la diminution de la résistance minima est de même l'indice d'une évolution fâcheuse.

Dans l'observation I, à l'examen du 21 janvier, le sérum est doué de propriétés isolytiques, la résistance globulaire minima passe de $H_1 = 48$ à $H_1 = 58$, le nombre des globules rouges s'abaisse de 1.150.000 à 750.000 par millimètre cube.

La *disparition du pouvoir isolytique* avec *persistance dans le sérum de l'isosensibilisatrice* mais *sans diminution de la résistance globulaire ou avec relèvement de la résistance minima* est un signe d'évolution favorable.

Dans l'observation II, le 8 février, l'isolysine est présente dans le sérum, la résistance globulaire est diminuée ($H_1 = 60$), le nombre des globules rouges de 2.260.000 par millimètre cube; le 17 février, le pouvoir isolytique du sérum disparaît, l'isosensibilisatrice est toujours présente, la résistance globulaire minima se rapproche de la normale ($H_1 = 54$), le nombre des globules rouges passe à 2.870.000 par millimètre cube.

Dans l'observation V, le 6 mars, l'isolysine est présente dans le sérum, la résistance globulaire est diminuée ($H_1 = 60$), le nombre des globules rouges de 870.000 par millimètre cube; le 16 mars, le sérum a perdu son pouvoir isolytique, l'isosensibilisatrice est présente, la résistance globulaire s'est rapprochée de la

normale $H_1 = 54$, le nombre des globules rouges passe à 2.000.000 par millimètre cube.

J. Troisier et G. Laroche, à propos d'une observation d'anémie avec hémolysinhémie (1), avaient déjà noté qu'on peut considérer la disparition de la lysine sérique coïncidant avec l'augmentation de la résistance globulaire comme l'indice d'une évolution favorable de l'anémie; mais il n'est pas spécifié dans ce cas si l'isosensibilisatrice restait présente ou avait disparu du sérum lors de la disparition du pouvoir isolytique total.

La *disparition de l'isosensibilisatrice* du sérum sans *diminution simultanée de la résistance globulaire* est de pronostic meilleur encore : elle annonce soit la guérison, soit une phase de rémission pendant laquelle la courbe de numération globulaire subit une ascension marquée.

Dans l'observation VII, le 27 mai, l'isosensibilisatrice est présente dans le sérum, la résistance globulaire est abaissée ($H_1 = 56$), le nombre des globules rouges est de 2.570.000 par millimètre cube; le 29 juin, l'isosensibilisatrice a disparu du sérum, la résistance globulaire est normale ($H_1 = 48$), le nombre des globules rouges est de 3.850.000 par millimètre cube.

Ces indications favorables sont, dans ces deux derniers cas, encore plus formelles si l'on constate simultanément une augmentation marquée de la résistance maxima et l'existence dans le sérum de propriétés antihémolytiques thermolabiles (obs. II, V, VII, XIII).

La *disparition de l'isosensibilisatrice* du sérum avec

(1) J. Troisier et G. Laroche. *Anémie hémolysinique avec autolysine libre dans le sérum.* Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. Séance du 21 novembre 1913, p. 583.

augmentation ou apparition de la fragilité globulaire est un signe d'évolution fâcheuse.

Dans l'observation V, aux examens du 3 et du 15 juillet, l'isosensibilisatrice présente aux examens antérieurs a disparu du sérum, la résistance globulaire est abaissée à $H_1 = 62$ et $H_1 = 70$, le nombre des globules rouges par millimètre cube passe de 900.000 le 3 juillet, à 380.000 le 12 juillet, et de 630.000 le 15 juillet à 430.000 le 22 juillet.

L'augmentation de la résistance maxima perd de sa valeur, comme signe de pronostic favorable, lorsqu'elle coexiste avec une *diminution marquée de la résistance minima* (obs. IV).

Ces indications pronostiques, tirées de l'évolution comparée des propriétés étudiées, s'appliquent surtout aux anémies graves de type pernicieux, dites cryptogénétiques, et aux anémies graves symptomatiques (cancer à forme anémique). Dans les anémies légères, quelle qu'en soit la cause, les modifications constatées sont le plus souvent trop minimes pour que leur étude comporte une réelle signification. Nous devons toutefois faire exception pour la résistance globulaire maxima dont l'augmentation est, dans ce cas encore, un élément de bon pronostic.

Nous insistons d'ailleurs bien sur ce fait, que les indications pronostiques tirées de l'évolution comparée des propriétés étudiées s'appliquent plus à préciser l'évolution de chaque poussée du processus globulicide et des réactions de l'organisme qui le compensent qu'à fournir des indications à long terme sur l'avenir des anémiques. Le nombre de cas que nous avons pu suivre un temps suffisant n'est d'ailleurs pas assez important pour qu'il

n'y ait pas lieu d'envisager la possibilité de modification ou surtout de notions complémentaires aux propositions ci-dessus.

Mais cette partie de l'étude des propriétés biologiques du sérum et des hématies des anémiques dans ses rapports avec le pronostic des anémies, en particulier des anémies graves, sur lesquelles nos connaissances sont encore si imprécises, n'en est pas moins la plus intéressante pour le médecin : les quelques considérations ci-dessus ne sont que les premières conclusions d'une étude que nous nous proposons de poursuivre.

QUATRIÈME PARTIE

Observations

QUATRIÈME PARTIE

Observations.

Nous donnerons seulement un résumé de l'histoire clinique des malades dont nous rapportons les observations (1); mais dans chaque cas nous exposerons en détail les résultats de nos recherches hématologiques et sérologiques.

Pour certaines observations au cours desquelles les différents examens ont pu être répétés un grand nombre de fois, nous avons résumé les résultats des recherches portant sur le sérum et les hématies dans des tableaux où leurs variations sont plus aisées à étudier.

(1) Nous exprimons nos remerciements à nos amis Cl. Gautier, Pasteur Vallery-Radot, Joltrain, May, Cain, Poisvert, Morin, Huc, qui ont bien voulu nous communiquer les renseignements cliniques de quelques-unes des observations rapportées.

Observation I

Anémie pernicieuse cryptogénétique.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme Jeanne Fa..., âgée de 55 ans, ménagère, nous est adressée le 5 septembre 1912, à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Widal par le docteur G. Froin, pour une anémie extrême dont le début remonte au mois d'avril 1912.

Rien à signaler dans les antécédents personnels.

Une sœur actuellement âgée de 47 ans a présenté à l'âge de 17 ans une anémie grave.

Le début de l'affection remonte au mois d'avril 1912, caractérisé par l'apparition d'une fatigue extrême, de l'amaigrissement et une légère teinte jaune de la peau. Elle fait un séjour de un mois et demi à l'hôpital où on porte le diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique. GR. 900.000 par millimètre cube. Après une amélioration passagère, elle présente une rechute le 5 décembre 1912 à l'hôpital Cochin.

Examen : pâleur extrême des téguments et des muqueuses ; absence complète d'ictère ; souffles jugulaires et extra-cardiaques ; le foie est légèrement hypertrophié, la rate semble normale.

Fatigue extrême, anorexie.

Malgré le traitement, cacodylate de soude, protoxalate de fer, sulfate de strychnine l'anémie va en s'accentuant. Abcès de la fesse le 19 décembre. Une transfusion du sang (la sœur de la malade servant de donneur) est pratiquée le 26 décembre. La grosse amélioration qui suit la transfusion est éphémère, dès le 3 janvier l'anémie s'aggrave à nouveau. La malade succombe le 3 janvier à une méningite suppurée secondaire à une otite aiguë.

L'autopsie confirme le diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique. Les frottis et impressions des moelles fémorale, sternale et costale les montrent en réaction de type méthodique. Sur les coupes de la rate on note une hyperplasie légère de la pulpe blanche, avec réaction fibroblastique diffuse et envahissement de la pulpe rouge par des cellules blanches. Les macrophages sont rares. Sur les coupes traitées par la méthode de Perls, on ne trouve que quelques rares grains de pigment ferrique.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation. Lipémie. Cholestérinémie. Cholémie. Urobilinurie.

Le sang recueilli dans les tubes flambés coagule dans les délais normaux. La rétraction du caillot est normale.

Le sérum exsudé présentait à presque tous les examens une teinte jaune plus accentuée qu'à l'état normal. La cholémie, mesurée suivant la méthode de Gilbert et Herscher, était de 1/22.000 (2 janvier).

La lipémie, mesurée d'après la méthode de Grimbert et Laudat, par MM. Laudat et Weil, était de 4 gr. 53 et de 4 gr. 28 dans les échantillons du 23 décembre et du 2 janvier. Le taux de la cholestérinémie était de 1 gr. 35 dans le sérum du 2 janvier.

Examinées à plusieurs reprises, les urines contenaient de l'urobiline en quantité notable.

2° Globules rouges (Cytologie).

Le chiffre des globules rouges a considérablement varié au cours de l'évolution de la maladie : ces variations sont inscrites sur les courbes ci-jointes.

A l'entree de la malade dans le service, le chiffre des globules rouges était de 770.000 par millimètre cube; il n'était plus, le 26 décembre, que de 425.000 par millimètre cube. Le 27 décembre, lendemain de la transfusion du sang, il était de 1.600.000 par millimètre cube. Dans les jours qui suivent, la courbe de numération descendant dans son ensemble, présente des oscillations irrégulières. Le 28 janvier, le chiffre des globules rouges n'était plus que de 525.000 par millimètre cube

Au cours des différents examens, la formule cytologique des hématies a été sensiblement constante : il existe de la poïkilocytose et de l'anisocytose; les globules nains sont peu nombreux, par contre les mégalocytes sont assez nombreux. Les globules nucléés font presque constamment défaut; les hématies nucléées, rencontrées au cours de quelques rares examens, étaient des mégaloblastes (2 p. 100 des leucocytes le 13 décembre). Les hématies polychromatophiles sont assez nombreuses. Suivant les examens, le nombre des hématies granuleuses oscille autour de 2 à 8 p. 100.

L'hémoglobine, mesurée au Tallqvist, oscille entre 60 et 30. La valeur globulaire est augmentée, variant de 1,6 à 2,6, suivant les examens.

Il s'agit donc d'une anémie de 4e degré, de type métaplastique.

3° Globules blancs.

Les variations du nombre des globules blancs sont nettement en rapport avec les trois épisodes infectieux présentés par la malade. Il est facile de suivre ces variations sur les courbes annexées à l'observation. Les variations de l'équilibre leucocytaire suivent une marche analogue.

Voici les résultats de quelques-uns des examens.

8 décembre 1912.

Nombre		3.300 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	79 p. 100
	Mononucléaires moyens	2 —
	Lymphocytes	19 —

14 décembre 1912.

Nombre		4.800 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	67 p. 100
	— éosinophiles	2 —
	Grands mononucléaires	4 —
	Mononucléaires moyens	6 —
	Lymphocytes	20 —

23 décembre 1912.

Nombre		12.000 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	90 p. 100
	Grands mononucléaires	3 —
	Mononucléaires moyens	4 —
	Lymphocytes	3 —

31 décembre 1912.

Nombre		1.200 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	70 p. 100
	— éosinophiles	3 —
	Mononucléaires moyens	27 —

Nous n'avons jamais constaté la présence de myélocytes sur les larves.

4° Propriété hémolytique du sérum.

a). Pouvoir hémolytique et pouvoir agglutinant du sérum de la malade sur les hématies humaines (isolysine et isoagglutinine) (1).

Le sérum frais ou chauffé s'est toujours montré doué de propriétés agglutinantes vis-à-vis des globules humains normaux.

Le sérum s'est montré doué de propriétés hémolytiques nettes (1/5 de l'hémolyse totale) cinq fois sur 9 examens, le 8 et le 27 décembre, le 2, le 14 et le 21 janvier. L'épreuve a donné un résultat négatif même après 24 heures d'étuve, le 23, le 25, le 31 décembre et le 4 janvier. Le sérum du 4 janvier, additionné de 5 gouttes de sérum de cobaye comme alexine ne provoquait pas d'hémolyse.

Il existait donc, par intermittence, dans le sérum de notre malade, une hémolyse libre. Cette hémolysine présentait les caractères des hémolysines sériques à deux constituants, complément et sensibilisatrice. Le sérum chauffé à 56°-58°, pendant une demi-heure, perdait son pouvoir hémolytique; la réactivation, par le sérum de cobaye, à la dose de cinq gouttes, a toujours été possible; mais l'addition de sérum frais humain ne produisait pas l'hémolyse.

Le sérum chauffé une demi-heure à 66° perdait complètement son pouvoir hémolytique et la réactivation était impossible. Le sérum chauffé, mis en contact avec une quantité suffisante de globules rouges, perdait le pouvoir de sensibiliser des hématies neuves. Conservé à l'obscurité, en tubes bouchés et à la température du laboratoire, le sérum gardait ses propriétés hémolytiques, même au bout de 3 mois.

En utilisant la technique que nous avons proposée pour la recherche du pouvoir insensibilisateur du sérum humain, nous avons pu déceler dans les échantillons de sérum de notre malade, prélevés le 31 décembre et le 4 janvier, l'existence d'une insensibilisatrice, alors que la technique classique ne permettait pas de leur trouver de propriétés isohémolytiques. L'hémolyse produite était sensiblement

(1) Nous voulons, dès maintenant, réfuter une objection qui pourrait venir à l'esprit et que nous nous sommes faite à nous-même, au sujet de l'authenticité du pouvoir isolytique du sérum étudié, la transfusion ayant pu apporter une cause d'erreur dans l'interprétation des résultats. Le pouvoir isohémolytique du sérum a été constaté dès le premier examen avant toute intervention. S'il apparaît après la transformation c'est pour disparaître à l'examen suivant, avant de réapparaître à nouveau. Ces variations mêmes, en l'absence de la première constatation, suffiraient à affirmer que la transfusion du sang n'est pour rien dans la création de ce pouvoir isohémolytique.

égale, avec ces deux échantillons qu'avec le sérum prélevé le 14 et le 21 janvier et conservé à la température du laboratoire, jusqu'à disparition de pouvoir alexique (1/10 à 1/5 de l'hémolyse totale).

Les propriétés isohémolytique et isosensibilisatrice du sérum de notre malade ont été recherchées sur les hématies d'origine différente, au total vingt individus différents. Douze échantillons d'hématies provenant d'individus normaux ou atteints du mal de Bright, d'asystolie, etc., ont été hémolysés à tous les examens.

b) Pouvoir hémolytique et pouvoir agglutinant du sérum de la malade sur ses propres hématies (autolysine et auto-agglutinine).

Le sérum de la malade s'est toujours montré privé de propriétés agglutinantes ou lytiques nettes vis-à-vis de ses propres hématies, quelle que soit la technique employée.

L'épreuve de Donath et Landsteiner, plusieurs fois recherchée, a toujours donné un résultat négatif.

c) Pouvoir hémolytique du sérum de la malade sur les hématies de lapin (hétérolysines).

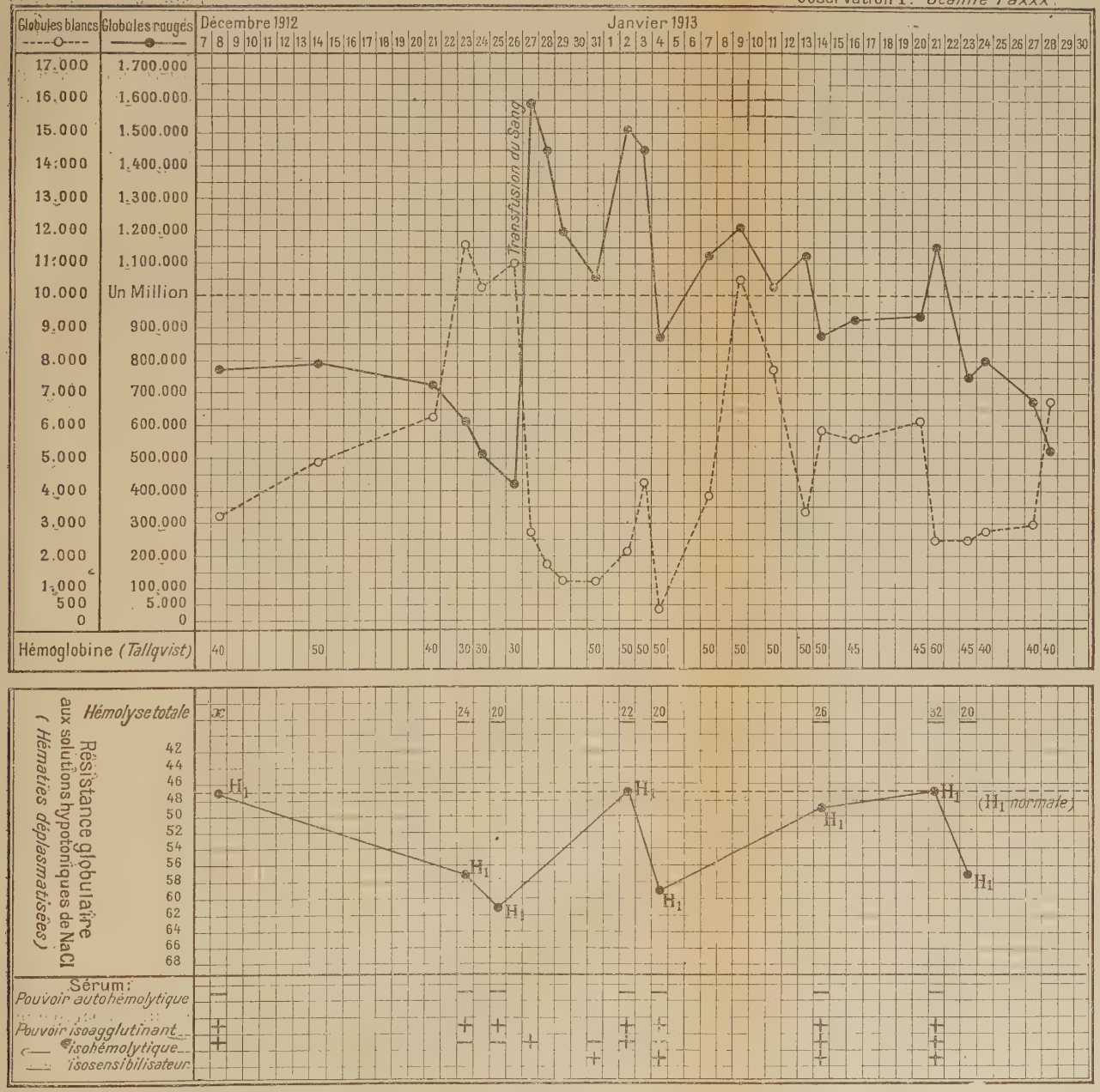
23 déc..	Tube VI = H_I	4 janv..	Tube II = H_I
	— X = H non tot.		— X = H non tot.
25 —	— IV = H_I	14 —	— II = H_I
	— X = H non tot.		— IV = H totale.
2 janv.	— I = H_I	21 —	— IV = H_I
	— VII = H totale.		— X = H non tot.

5° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

8 déc. . .	H_I = 48	4 janvier.	H_I = 60
	H_T = 34 non totale.		H_T = 20
23 —	H_I = 58	14 —	H_I = 50
	H_T = 24		H_T = 26
25 —	H_I = 62	21 —	H_I = 48
	H_T = 20		H_T = 32
2 janvier.	H_I = 48	23 —	H_I = 58
	H_T = 22		H_T = 20

En résumé, la résistance initiale est normale ou à peu près le 8 décembre, le 2, le 14 et le 21 janvier; elle est fortement abaissée le 23 et le 25 décembre, le 4 et le 23 janvier.

Observation I. *Jeanne Faxxx.*



Observation II

Anémie avec hépatomégalie et splénomégalie chez une jeune fille suspecte de tuberculose pulmonaire au début.

Résumé de l'histoire clinique.

Adolphine Th..., domestique, âgée de 19 ans, entre à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Widal, le 23 janvier 1913.

Il n'y a rien à relever dans ses antécédents.

Bien portante jusqu'au mois de mars 1912, elle commence à se sentir fatiguée, à pâlir et à perdre l'appétit, malaises qui vont en s'accentuant jusqu'à son entrée à l'hôpital.

Examen, pâleur des téguments et des muqueuses, sans aspect chlorotique. Pas d'ictère. Pas d'hémorragie. Souffles jugulaires.

Le foie est augmenté de volume, la matité splénique mesure 15 centimètres de long sur 9 centimètres de large. Diminution du murmure vésiculaire et submatité des deux sommets.

Pas d'expectoration. Règles irrégulières.

Toute enquête étiologique reste sans résultat : la réaction de Wassermann est négative.

Sous l'influence du traitement : repos, protoxalate de fer, cacodylate de soude, viande crue, l'état s'améliore rapidement.

La malade quitte le service sur sa demande le 11 mars, le nombre des globules rouges par millimètre cube est de 3.410.000; le foie et la rate sont toujours hypertrophiés.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation. Lipémie. Cholestérinémie. Cholémie. Urobilinurie.

Le sang recueilli, en tubes flambés, coagule dans les délais normaux. La rétraction du caillot est normale. Après piqûre du lobule de l'oreille (épreuve de Duke) le sang cesse de couler en 2 minutes. Le sérum, aux différents examens ne s'est pas montré sensiblement plus teinté que les sérums normaux.

2° Col.

Les variations du nombre des globules rouges sont inscrites sur la courbe annexée à l'observation.

Au cours des différents examens, la formule cytologique des

hématies a été sensiblement constante : on notait une poïkylocytose et une anisocytose d'intensité moyenne, 2 à 4 p. 100 d'hématies granuleuses, 10 à 20 p. 100 d'hématies polychromatophiles, quelques rares mégalocytes (9 à 10 μ de diamètre). Nous n'avons jamais rencontré sur les larves d'hématies nucléées.

L'hémolyglobine, mesurée au Tallqvist, oscille entre 50 et 70.

La valeur globulaire est

3° Globules blancs.

Le nombre des globules par millimètre cube est à peu près normal. Les variations en sont inscrites sur la courbe.

Suivant les examens, on notait quelques variations de l'équilibre leucocytaire ; nous n'avons jamais rencontré de formes anormales, de myélocytes.

8 février 1913.

Nombre		8.400 par mm
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	57 p. 100
	— éosinophiles	5 —
	Grands mononucléaires	3 —
	Mononucléaires moyens	25 —
	Lymphocytes	10 —

4° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) Pouvoir hémolytique et pouvoir agglutinant du sérum de la malade sur les hématies humaines normales.

Le sérum frais ou chauffé s'est toujours montré très agglutinant vis-à-vis des globules humains normaux.

Pouvoir hémolytique. (Technique de J. Troisier). — A un seul examen, le 8 février, le sérum s'est montré doué d'un pouvoir hémolytique léger (1/10 de l'hémolyse totale), mais net vis-à-vis d'hématies normales.

Sensibilisatrice hémolytique. — Par notre technique, nous avons pu déceler à tous les examens (8, 17 et 24 février, 10 mars) la présence d'une sensibilisatrice hémolytique pour les hématies humaines normales (intensité de l'hémolyse : 1/10 à 1/5 de l'hémolyse totale) ; cette recherche a été pratiquée au cours des différents examens sur 00 échantillons d'hématies.

Observation II. *Adolphine Thxxx*

Janvier 1913 — Février — Mars

22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Nombre de globules rouges par millimètre cube

3.500.000
3.400.000
3 300.000
3.200.000
3.100.000
Trois Millions
2.900.000
2.800.000
2.700.000
2.600.000
2.500.000
2.400.000
2.300.000
2.200.000
2.100.000
Deux Millions

Hémoglobine (*Tallqvist*): 50 — 50 — 50 — 50 — 60 — 60 — 60 — 60 — 60 — 60 — (*Sahli*) 70 — 70 — 70 — 70 — 80 — 80

Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de NaCl (*Hématies déplasmatisées*)

44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68

Hémolyse totale: 26 — 30 — 24 — 30

H_1 — H_1 — H_1 — H_1

Sérum:

Pouvoir autohémolytique: — — — —

Pouvoir isoagglutinant: + + + +

— isohémolytique: + — — —

— isosensibilisateur: + + + +

Pouvoir antihémolytique thermolabile: 1 — 1 — 10 — 1

b) Pouvoir hémolytique du sérum de la malade sur les hématies de lapin.

8 février.	Tube III = H_I		légère diminution.
	— V = H totale		
17 —	Tube I = H_I		normal.
	— IV = H totale		
24 —	Tube V = H_I		diminution nette.
	— X = H non totale		
10 mars.	Tube I = H_I		
	— IV = H totale		

5° Pouvoir antihémolitique thermolabile.

Recherché et titré suivant notre procédé nous l'avons trouvé :

8 février = 1
18 — = 1
24 — = 10 (normale = 1)
10 — = 1

6° Résistance des hématies aux solutions de chlorure de sodium hypotonique.

La résistance globulaire présente des variations importantes d'un examen à l'autre. Ces variations portent sur l'hémolyse initiale et sur l'hémolyse totale.

8 février (Technique classique).

H_I = 60 hématies déplasmatisées.
H nette = 50 — —
H totale = 26 — —

17 février.

H_I = 54 — —
H nette = 48 — —
H totale = 30 — —

24 février.

H_I = 64 — —
H nette = 54 — —
H totale = 24 — —

10 mars (Technique personnelle).

Tube 56 = HO	Tube 44 = 2/5
— 54 = 1/60	— 42 = 2/5
— 52 = 1/40	— 40 = 3/5
— 50 = 1/30	— 36 = I non totale.
— 48 = 1/20	— 30 = totale.
— 46 = 1/5	

En résumé, la résistance initiale est toujours diminuée, fortement le 8 et le 24 février, légèrement le 17 février et le 10 mars.

L'hémolyse totale est retardée légèrement. Ce retard est plus marqué quand l'hémolyse initiale est abaissée.

7° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies de la malade (échantillons des 8 et 17 février et du 10 mars) ne sont ni agglutinées, ni hémolysées, ni sensibilisées par les sérums doués de propriétés lytiques ou sensibilisatrices provenant des malades, Fa... (obs. I) et Co... (obs. V).

Observation III

Anémie pernicieuse cryptogénétique.

Résumé de l'histoire clinique.

Joseph T..., journalier, âgé de 57 ans, entre à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Widal, le 22 avril 1913, parce que depuis le mois de février il maigrit, se sent très fatigué et est incapable de tout travail.

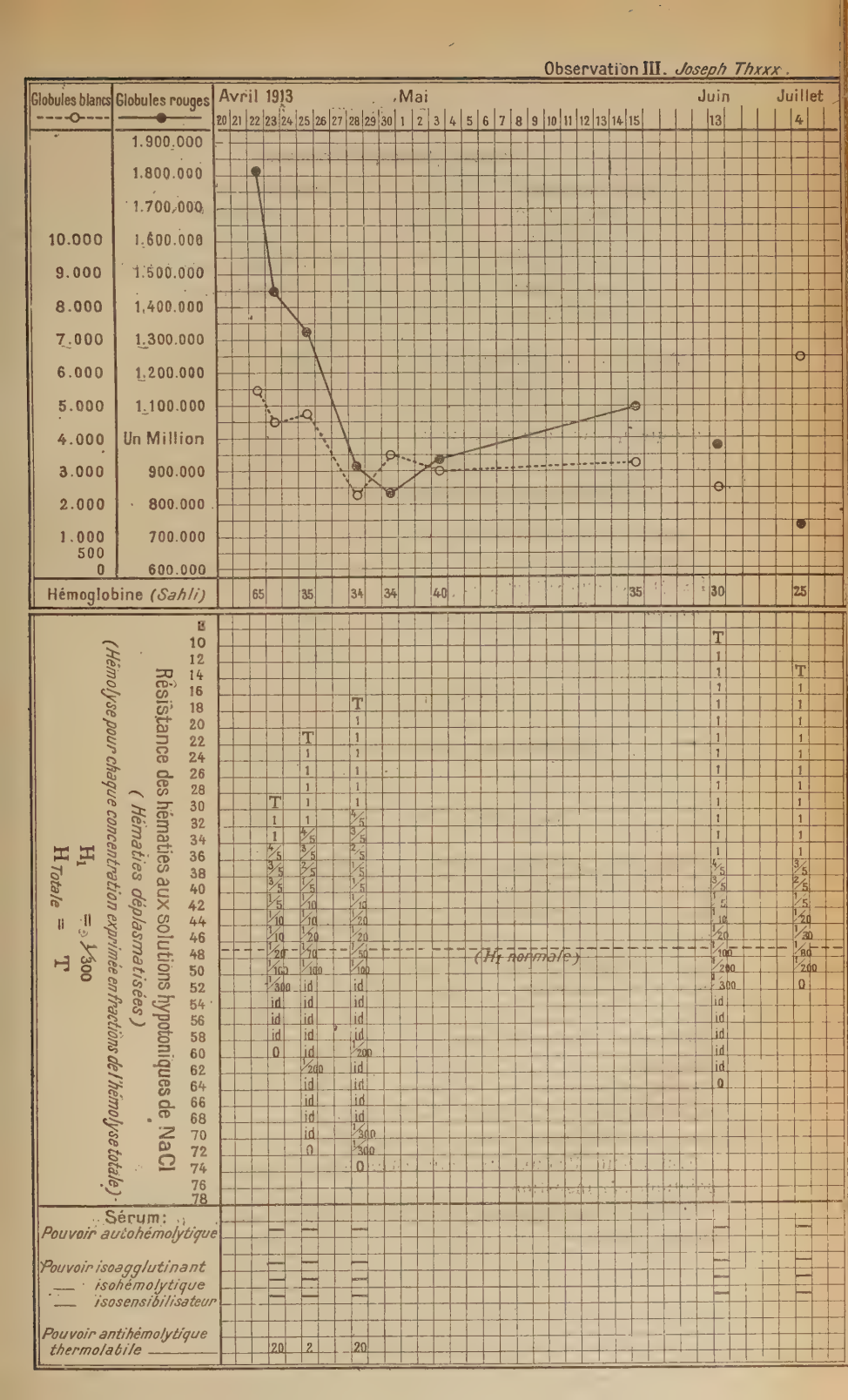
Le début de la maladie a été assez rapide, caractérisé par de la fatigue, de l'anorexie, de l'amaigrissement et la décoloration de la peau.

Examen. Malade très amaigri, peau flasque et ridée; le teint est uniformément décoloré, blafard, avec tendance à la teinte jaune paille; les muqueuses sont très décolorées; pas de subictère ; pas d'hémorragie. Foie et rate normaux. Souffle jugulaire. Le malade se plaint d'anorexie, de fatigue extrême. Examen viscéral négatif.

Traitement : Protoxalate de fer, cacodylate de soude, sérum hémopoiétique par ingestion.

L'état général s'aggrave progressivement et le malade succombe le 16 juillet 1913.

Observation III. *Joseph Thxxx*.



L'autopsie confirme le diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique. Les moelles fémorale, sternale et costale sont rouges, en réaction de type métaplastique. La rate pèse 125 grammes : sclérose pulpaire, avec réaction fibroblastique diffuse, les cellules macrophagiques sont augmentées de nombre. Sur les coupes traitées par la méthode de Perls, on note un dépôt abondant de pigment dans les macrophages et des grains de pigment libre entre les éléments.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation. Cholémie. Urobilinurie.

La coagulation se produit dans les délais normaux. Le caillot est très rétractile.

Temps de saignement (épreuve de Duke) deux minutes 1/2, le 23 avril 1913.

A tous les examens, le sérum est assez fortement teinté, non lactescent. La cholémie, mesurée suivant la méthode de Gilbert et Herscher était de 1/20.000 (25 avril 1913).

Examinées à plusieurs reprises, les urines contenaient de l'urobiline en quantité notable.

2° Globules rouges (cytologie).

Les variations du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine sont inscrites sur la courbe annexée à l'observation.

Au cours des différents examens la formule cytologique des hématies a peu varié. Il existe de la poïkylocytose et de l'anisocytose, les globules nains sont assez nombreux ainsi que les mégalocytes.

Les globules nucléés font habituellement défaut, le 25 avril et le 3 mai ils existaient dans la proportion de 1 p. 100 des leucocytes.

Equilibres	23 avril	25 avril	3 mai
Hématies normales.	95 p. 100	92 p. 100	96 p. 100
— granuleuses.	3 —	5 —	3 —
— polychromatophiles .	2 —	3 —	1 —

3° Globules blancs.

Le nombre de globules blancs par millimètres cubes est inférieur à la normale. Suivant les examens on trouve quelques variations de l'équilibre leucocytaire.

22 avril.

Nombre		5.800 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	72 p. 100
	Mononucléaires moyens	22 —
	— grands	3 —
	Lymphocytes	3 —

25 avril.

Nombre		4.800 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	69 p. 100
	— éosinophiles	2 —
	— basophiles	1 —
	Mononucléaires grands	2 —
	— moyens	24 —
	Lymphocytes	2 —

1 Normoblaste pour *100* Leucocytes.

3 mai.

Nombre		3.200 par mm³.
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	63 p. 100
	— éosinophiles	4 —
	Mononucléaires grands	1 —
	— moyens	20 —
	Lymphocytes	4 —

1 Mégaloblaste pour *100* Leucocytes.

4° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

23 avril (Technique spéciale).

Tube 60 = H°	Tube 44 = 1/10
— 58 = 1/300	— 42 = 1/5
— 56 = 1/300	— 38 = 3/5
— 54 = 1/300	— 36 = 4/5
— 52 = 1/300	— 34 = I non totale.
— 50 = 1/100	— 30 = Totale.
— 48 = 1/20	

25 avril (Technique spéciale).

Tube 72 = H°	Tube 60 =
— 70 =	— 58 =
— 68 =	— 56 =
— 66 = 1/200	— 54 = 1/100
— 64 =	— 52 =
— 62 =	— 50 =

Tube 48 = 1/70	Tube 38 = 2/5
— 46 = 1/20	— 36 = 3/5
— 44 = 1/10	— 34 = 4/5
— 42 = 1/10	— 32 = I non totale.
— 40 = 1/5	— 22 = Totale.

28 avril (Technique spéciale).

Tube 74 = H°	Tube 46 = 1/20
— 72 = 1/300	— 44 = 1/20
— 70 = 1/300	— 42 = 1/10
— 60 = 1/200	— 40 = 2/10
— 58 = }	— 38 = 2/10
— 56 = }	— 36 = 4/10
— 54 = } 1 100	— 34 = 6/10
— 52 = }	— 32 = 8/10
— 50 = }	— 30 = I non totale.
— 48 = 1/50	— 18 = Totale.

13 juin (Technique spéciale).

Tube 64 = H°	Tube 48 = 1/100
— 62 = }	— 46 = 1/20
— 60 = }	— 44 = 1/10
— 58 = } 1/300	— 42 = 1/5
— 56 = }	— 40 = 3/5
— 54 = }	— 38 = 4/5
— 52 = }	— 36 = non totale.
— 50 = 1/200	— 10 = totale.

4 juillet (Technique spéciale).

Tube 52 = H°	Tube 42 = 1/5
— 50 = 1/200	— 40 = 2/5
— 48 = 1/80	— 38 = 3/5
— 46 = 1/30	— 36 = I non totale.
— 44 = 1/20	— 14 = totale.

5° Résistance des hématies, aux sérums lytiques humains.

Les hématies du malade ont été, à tous les examens, agglutinés et hémolysés après addition par les sérums des malades C.V .. (obs. V) et TH... (obs. II).

6° Propriétés hémolytiques du sérum.

A tous les examens le sérum s'est montré dépourvu de propriétés autoagglutinantes et autohémolytiques.

De même il était sans action agglutinante hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

7° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Nous ne l'avons recherché que deux fois. Il était :

Le 23 avril . . . . . = 20 (normal = 1).
Le 25 — . . . . . = 2

Observation IV

Anémie pernicieuse progressive chez une lytique, sans azotémie.

Résumé de l'histoire clinique.

Cécile Mu..., âgé de 58 ans, femme de ménage, entre à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Widal, le 17 avril 1913.

Rien à signaler dans ses antécédents : elle n'a jamais présenté d'anémie ou de chlorose.

Elle est traitée, par intermittence depuis 3 ans pour mal de Bright forme chlorurémique avec albumine. Début de l'anémie il y a 3 mois par une sensation de fatigue et surtout une pâleur extrême du visage qui frappe son entourage. Essoufflement, palpitations, amaigrissement.

Examen. Pâleur extrême des téguments et des muqueuses. Pas d'ictère. Ni hémorragie, ni purpura. Fatigue telle que la malade refuse de répondre aux questions posées. Foie augmenté de volume. La rate semble normale. Hypertrophie du cœur gauche. Souffles jugulaires. Urée du sérum : 0 gr. 56 par litre le 20 avril.

L'état s'aggrave dans les jours qui suivent l'entrée de la malade, elle meurt dans le coma le 24 avril.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation.

La coagulation est normale. Le sérum est nettement teinté en jaune, non lactescent. Gmelin négatif.

2° Globules rouges.

Numération.

18 avril	700.000	par mm³
20 —	470.000	—
21 —	450.000	—
22 —	380.000	—

Cytologie.

18 avril.

Anisocytose. Poïkylocytose.
Polychromatophilie.
Mégalocytes nombreux (11 à 12 μ).
Hématies nucléées : 15 mégaloblastes p. 100 leucocytes.

22 avril.

Anisocytose. Poïkylocytose.
Hématies nucléées : 1 mégaloblaste p. 100 leucocytes.

— granuleuses	10	p. 100
— polychromatophiles	55	—
— de coloration normale pour la plupart déformées	35	—

L'hémoglobine mesurée avec l'appareil Gowers est de 35. La valeur globulaire 00.

3° Globules blancs.

Numération.

18 avril	2.100	par mm³
20 —	1.900	—
21 —	1.800	—
22 —	1.600	—

Equilibre.

18 avril.

Polynucléaires neutrophiles	43	p. 100
Grands mononucléaires	5	—
Mononucléaires moyens	44,5	—
Lymphocytes	7,5	—
Myélocytes neutrophiles	0,5	p. 100 leucocytes.

22 avril.

Polynucléaires neutrophiles	54	p. 100
Mononucléaires moyens	23	—
Lymphocytes	23	—

Pas de myélocytes.

4° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

19 avril (Technique personnelle).

Tube 68 = HO
— 66 =
— 64 = } 1/200
— 62 =
— 60 H
— 58 = } 1/200
— 56 = 1/150
— 54 = 1/150
— 52 = 1/50
— 50 = 1/40
— 48 = 1/30
— 46 = 1/20

Tube 44 = 1/10
— 42 = 1/5
— 40 = 1/5
— 38 = 2/5
— 36 = 3/5
— 34 = I non totale.
— 20 = non totale.
(la recherche n'a pas été faite pour les dilutions plus faibles).

22 avril (Technique personnelle).

Tube 88 = HO
— 86 =
— 84 =
— 82 =
— 80 =
— 78 = } 1/250
— 76 =
— 74 =
— 72 =
Tube 70 =
— 68 =
— 66 =
— 64 = } 1/200
— 62 =
— 60 =
— 58 =
— 56 = 1/150

Tube 54 = 1/100
— 52 =
— 50 = } 1/50
— 48 =
— 46 = } 1/20
— 44 =
— 42 = } 1/10
— 40 =
— 38 = } 1/5
— 36 =
— 34 = } 2/5
— 32 =
— 30 = } 3/5
— 28 =
— 26 = } 4/5
— 24 = I non totale.
— 10 = totale.

5° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Le 19 avril les hématies de la malade ne sont ni agglutinées, ni hémolysées, ni sensibilisées par les sérums doués de propriétés lytiques ou sensibilisatrices provenant des malades Fa... (obs. I) et Vo...

Le 22 avril, les hématies sont sensibilisées et hémolysées par les sérums provenant des malades Co... (obs. V) et Vo...

6° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) Aux deux examens, le sérum était privé de propriétés auto-agglutinantes et auto hémolytiques (par les 2 méthodes).

b) Pouvoir agglutinant et pouvoir hémolysant du sérum de la malade sur les hématies humaines normales.

Pouvoir agglutinant. — Le sérum frais ou chauffé du 19 avril agglutinait légèrement les globules humains normaux.

Le sérum du 22 avril était dépourvu de tout pouvoir agglutinant.

Pouvoir hémolytique. — Le sérum, aux deux examens, était dépourvu de pouvoir isolytique par le procédé classique.

Sensibilisatrice hémolytique. — Par notre technique, nous avons décelé la présence d'une sensibilisatrice hémolytique dans le sérum du 19 avril. Elle faisait défaut dans le sérum du 22 avril.

7° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Recherché et titré suivant notre procédé, nous l'avons trouvé :

19 avril. . . . . = 20 (normal = 1).
22 — . . . . . = 20

Observation V

Anémie pernicieuse cryptogénétique
Evolution prolongée avec rechutes et rémissions.

Résumé de l'histoire clinique.

Léon Cof..., âgé de 44 ans, cocher de fiacre, entre pour la première fois, dans le service du professeur Widal, à l'hôpital Cochin, le 19 octobre 1912, pour faiblesse générale.

Bonne santé habituelle. Ethylisme. Le début de l'affection remonte au début du mois de septembre 1912, caractérisé par une perte rapide

des forces, de l'amaigrissement, de la pâleur et une teinte jaune des conjonctives.

Examen. — Pâleur extrême des téguments et des muqueuses, léger subictère des conjonctives, foie légèrement augmenté de volume, rate volumineuse percutable sur 5 travers de doigt.

Epistaxis fréquentes, sans autre hémorragie.

Examen viscéral négatif. Réaction de Wassermann positive. Traitement : protoxalate de fer, arsenic, opothérapie médullaire.

Après un séjour de 1 mois 1/2, le malade amélioré quitte l'hôpital.

Il est ramené dans le service le 7 janvier présentant une hémiplégie droite avec aphasie par hémorragie méningée qui rétrocède rapidement. L'état anémique est plus accentué qu'au premier séjour. Même traitement auquel on ajoute la prise par ingestion de 20 ampoules de 10 centimètres cubes de sérum hémopoiétique. Le malade à nouveau amélioré quitte l'hôpital le 17 mars, la splénomégalie reste invariable.

Il revient de nouveau à l'hôpital le 1er juillet 1913; l'état est très aggravé : la pâleur est extrême, les muqueuses complètement décolorées, il existe de l'œdème des membres inférieurs; le foie, la rate sont augmentés de volume. Une légère amélioration s'étant produite le malade quitte à nouveau l'hôpital dans les derniers jours du mois d'août.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation. — Urobilinurie.

Nous n'avons pas constaté de trouble de la coagulation. Celle-ci se produit dans les délais normaux; le caillot et très rétractile. Au seul examen du 15 juillet, la coagulation était retardée (15 minutes) et le caillot peu rétractile. Le temps de saignement est un peu prolongé (4 minutes) à l'examen du 17 mars 1913.

Le sérum s'est toujours montré assez fortement teinté. Cholémimétrie par la méthode Gilbert et Herscher :

Le 17 mars 1913.

A plusieurs examens, les urines contenaient des traces nettes d'urobiline.

2° Globules rouges (Cytologie).

Les variations du nombre des globules rouges de l'hémoglobine sont inscrites sur la courbe annexée à l'observation.

La formule cytologique des hématies varie peu au cours des différents examens. Seul, le nombre des hématies est assez variable : tantôt l'examen le plus attentif ne permet pas de déceler sur les lames

la présence de globules rouges à noyau (3 et 12 juillet 1912). Tantôt le nombre des hématies nucléées s'élève à 1 p. 100 (7 nov. 1912) et 4 p. 100 (14 janvier 1913) des globules blancs; il s'agit alors de mégaloblastes.

A presque tous les examens, on note de la poïkylocytose et de l'anisocytose; les mégalocytes sont nombreux. Le nombre des hématies polychromatophiles oscille autour de 15 p. 100; le nombre des hématies granuleuses de 1 à 2 p. 100. La valeur globulaire est augmentée.

4° Globules blancs.

Le nombre des globules blancs par millimètre cube est diminué à tous les examens (voir tableau).

Suivant les examens, on note quelques variations de l'équilibre leucocytaire.

7 novembre 1913.

Nombre		3.200 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	76 p. 100
	— éosinophiles	1 —
	— basophiles	3 —
	Grands mononucléaires	4 —
	Mononucléaires moyens	13 —
	Lymphocytes	3 —
	Myélocytes neutrophiles	4 —

14 janvier 1913.

Nombre		2.200 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	58 p. 100
	Grands mononucléaires	8 —
	Mononucléaires moyens	26 —
	Lymphocytes	8 —
	Myélocytes	0 —

3 juillet 1913.

Nombre		2.800 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	62 p. 100
	Mononucléaires moyens	22 —
	Lymphocytes	12 —
	Éosinophiles	4 —
	Myélocytes	0 —

12 juillet 1913.

Nombre		1.600 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	66 p. 100
	— éosinophiles	1 —

Grands mononucléaires.	2 p. 100
Mononucléaires moyens	21 —
Lymphocytes	8 —
Myélocytes	0 —

5° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium. (Technique ordinaire.)

14 janvier.	$H_I = 52$	hématies	déplasmatisées.
27 —	$H_I = 50$	—	—
	$H_T = 36$	—	—
9 février.	$H_I = 60$	—	—
	$H_T = 30$	—	—
17 —	$H_I = 66$	—	—
	$H_T = 30$	—	—
27 —	$H_I = 58$	—	—
	$H_T = 36$	—	—
6 mars. .	$H_I = 60$	—	—
	$H_T = 34$	—	—
16 —	$H_I = 54$	—	—
	$H_T = 30$	—	—

3 juillet (Technique spéciale).

Tube 64 = H°		Tube 48 = 1/50	
— 62 = 1/300		— 46 = 1/10	
— 60 =	1/200	— 44 =	1/5
— 58 =		— 42 =	
— 56 =		— 40 = 3/5	
— 54 = 1/150		— 38 = 4/5	
— 52 =	1/110	— 36 = I non totale.	
— 50 =		— 32 = totale.	

15 juillet (Technique spéciale).

Tube 72 = H°	
— 70 =	1/300
— 68 =	
— 66 =	
— 64 =	
— 62 =	
— 60 =	
— 58 =	
— 56 =	
— 54 =	
— 52 =	
— 50 = 1/150	
— 48 = 1/20	
— 46 = 1/10	
— 44 = 1/5	
— 42 = 2/5	
— 40 = 3/5	
— 38 = 3/5	
— 36 = I non totale.	
— 6 = totale.	

Observation V. Léon Cof xxx.

Janvier 1913 — Février — Mars — Juillet 1913

ADDENDUM. Octobre 1912 — Novembre

Nombre de globules rouges par millimètre cube

2.100.000 — Deux Millions — 1 900 000 — 1 800 000 — 1 700 000 — 1 600 000 — 1 500 000 — 1 400 000 — 1 300.000 — 1 200 000 — 1 100 000 — Un Million — 900 000 — 800.000 — 700.000 — 600 000 — 500.000 — 400.000 — 300 000

Hémoglobine (Tallqvist): 40 — 45 — 55 — 60 — 70 — 70 — 70 — (Sahli) 28 — 20 — 15 — 17

Hémolyse totale: 36 — 30 — 30 — 36 — 34 — 30 — 32 — 6

Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de NaCl (Hématies déplasmatisées): 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72

H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 — H_1 (H₁ normale)

Sérum:

Pouvoir autohémolytique: — — — — — — — — — — — — — — — —

Pouvoir isoagglutinant: + + + + + + + + + + + + + + + +

Pouvoir isohémolytique: — — — — — — — — — — — — — — — —

Pouvoir isosensibilisateur: + + + + + + + + + + + + + + + +

Pouvoir anticomplémentaire thermolabile: 5 — 1 — 20 — 20 — 1 — 10 — 5

23.04.13 — 27.04.13

6° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies du malade prélevées le 21 janvier et le 6 mars 1913, époques auxquelles le sérum présentait un pouvoir isoagglutinant et isosensibilisateur, ne sont ni agglutinées, ni hémolysées, ni sensibilisées par les sérums doués de propriétés lytique ou sensibilisatrice des malades Fa... (obs. I), Th .. (obs. II) et Vo...

Les hématies prélevées le 15 juillet, époque à laquelle le sérum est privé de propriété, isoagglutinante et isolytique sont agglutinées et hémolysées par le sérum Vo... (Obs. II).

7° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) A aucun des 13 examens pratiqués, le sérum ne s'est montré doué de propriétés autoagglutinantes, ni autohémolytiques par les deux procédés.

b) Pouvoir agglutinant et pouvoir hémolytique du sérum du malade sur les hématies humaines normales.

Pouvoir agglutinant. — Le sérum frais ou chauffé s'est toujours montré très agglutinant vis-à-vis des globules humains normaux, sauf *le 3 et le 15 juillet 1913*. Ces échantillons de sérum se sont montré, sans aucune action agglutinante sur 3 variétés de globules rouges normaux.

Pouvoir hémolytique. — Le sérum a un pouvoir hémolytique très faible le 6 mars 1913 par le procédé classique. Il est privé de toute propriété isolytique aux 10 autres examens.

Sensibilisatrice hémolytique. — Par notre technique nous avons pu déceler dans le sérum la présence d'une sensibilisatrice hémolytique pour les hématies humaines normales (intensité de l'hémolyse : 1/10 à 1/5 de l'hémolyse totale le 21 et le 27 janvier 1913, le 9, le 17 et le 27 février, le 6 et le 16 mars 1913. Cette recherche a donné un résultat négatif, le 3 et le 15 juillet.

Le sérum du 3 et du 15 juillet était donc privé de toute propriété agglutinante, lytique ou sensibilisatrice pour les hématies humaines normales, il se comportait à ce point de vue comme un sérum normal.

c) Pouvoir hémolytique du sérum du malade sur les hématies de lapins.

9 fév.	.	Tube	III = H_I	27	—	Tube	IV = H_I
		—	VIII = H totale.			—	VII = H totale.
17	—	—	II = H_I	6 mars.		—	III = H_I
		—	VIII = H totale.			—	IV = H totale.

Par comparaison avec des sérums normaux pris comme témoins (H = Tubes II ou III; H_I = Tubes IV ou V).

On constate une légère diminution du pouvoir hémolytique portant surtout sur l'hémolyse totale; spécialement le 9 et le 17 février.

8° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Recherché et titré suivant notre procédé, nous l'avons trouvé :

21 janvier.	= 5	27 février	= 1
27 —	= 1	6 mars.	= 10
9 février.	= 20	16 —	= 5
17 —	= 20		

Observation VI

Anémie du 2e degré au cours d'un cancer de l'estomac.

Résumé de l'histoire clinique.

François Mo.., âgé de 55 ans. Aucun passé gastrique, pas d'anémie. Début des troubles digestifs, anorexie, vomissements en novembre 1912. Perforation de l'estomac le 11 avril 1913, intervention, mort le 12 avril. Cancer de la face antérieure, avec propagation hépatique.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Globules rouges.

5 avril.	Hémoglobine	40-45 (Talqwist)
	Globules rouges.	2.520.000 par mm³
11 —	Hémoglobine	40 (Talqwist)
	Globules rouges	2.200.000 par mm³

2° Globules blancs.

5 avril	5.500 par mm³
11 —	9.200 —

3° Résistance des hématies aux solutions de chlorure de sodium.

5 avril. Tube 64 = H°
— 62 = } 1/300
— 60 = }
— 58 = } 1/200
— 56 = }
— 54 = 1/100

5 avril.	Tube 52 = 1/50	11 avril.	Tube 54 = 1/150
—	50 = 1/20	—	52 = 1/100
—	48 = 1/10	—	50 = } 1/10
—	46 = 1/5	—	48 = }
—	44 = 2/5	—	46 = 2/5
—	42 = } 3/5	—	44 = 3/5
—	40 = }	—	42 = 4/5
—	38 = }	—	40 = 4/5
—	36 = I non total.	—	38 = I non totale.
—	18 = totale.	—	20 = totale.
11 —	— 56 = H°		

4° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies du malade (échantillons du 5 et du 11 avril) ne sont ni agglutinées, ni hémolysées, ni sensibilisées par les sérums doués de propriétés lytiques ou sensibilisatrices des malades S... (obs. I) et C... (obs. V).

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) Les échantillons du sérum du 5 avril et du 11 avril sont dépourvus de propriétés autoagglutinantes ou autohémolytiques.

b) Pouvoir hémolytique et pouvoir agglutinant du sérum sur les hématies humaines normales.

Pouvoir agglutinant. — Fort dans ces trois échantillons de sérum du 5, du 7 et du 11 avril.

Pouvoir hémolytique. — Le sérum du 5 et du 7 avril est dépourvu de propriétés isohémolytiques.

Le sérum du 11 avril est doué d'un léger pouvoir hémolytique.

Sensibilisatrice hémolytique. — Elle est présente dans le sérum du du 7 et du 11 avril (115 de l'hémolyse totale).

Pouvoir hémolytique thermostabile, agissant sans addition de complément. — Présent dans les échantillons de sérum du 5 et du 7 avril, il faisait défaut dans le sérum du 11 avril.

Observation VII

Anémie du 3e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies répétées.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme Ja..., âgée de 48 ans. Pas d'anémie antérieure, présente depuis un an des métrorragies plus abondantes depuis janvier 1913 et ayant nécessité un tamponnement vaginal. Le 19 février 1913 les hémorragies sont arrêtées; la malade présente un visage très pâle, tirant sur la teinte jaune paille, sans subictère des conjonctives, avec décoloration accentuée des muqueuses; asthénie, souffles vasculaires. L'utérus est gros sans lésion du col. Hystérectomie. L'examen macroscopique montre qu'il s'agit d'un fibrome sans dégénérescence néoplasique.

Amélioration assez rapide de la malade qui quitte le service au mois de juin 1913 complètement guérie.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Globules rouges.

19 avril 1913.

Nombre	1.430.000	par mm³.
Equilibre : Hématies normales	95,5	p. 100
— polychromatophiles	4	—
— granuleuses	0,5	—

Anisocytose et poïkylocytose peu accentuées.
Pas d'hématies nucléées.

27 mai 1913.

Nombre	2.570.000	par mm³.
Equilibre : Hématies normales	90	p. 100
— polychromatophiles	6	—
— granuleuses	4	—

Anisocytose et poïkylocytose peu accentuées.
Pas d'hématies nucléées.

29 juin 1913.

Nombre 3.850.000

2° Globules blancs.

19 avril	3.600 par mm³.
27 mai.	11.200 —
29 juin	8.300 —

3° Résistance des hématies aux solutions de chlorure de sodium.

19 avril.	Tube 76 = H°	27 mai.	Tube 58 = H°
	— 74 = 1/300		— 56 = 1/200
	— 72 = 1/200		— 54 = 1/100
	— 70 =		— 52 = 1/50
	— 68 =		— 50 = 1/30
	— 66 = 1/150		— 48 = 1/20
	— 64 =		— 46 = 1/20
	— 62 =		— 44 = 1/10
	— 60 =		— 42 =
	— 58 = 1/100		— 40 = 1/5
	— 56 = 1/50		— 38 = 2/5
	— 54 = 1/30		— 36 =
	— 52 = 1/20		— 34 = 3/5
	— 50 = 1/10		— 32 =
	— 48 =		— 30 = 4/5
	— 46 H		— 28 = I non totale.
	— 44 =		— 16 = totale.
	— 42 =	29 juin	— 50 = H°
	— 40 = 1/5		— 48 = 1/200
	— 38 =		— 46 = 1/50
	— 36 =		— 44 = 1/5
	— 34 =		— 42 = 2/5
	— 32 = 2/5		— 40 = 4/5
	— 30 = 4/5		— 38 = H_1 non totale.
	— 28 = I non totale.		
	— 20 = totale.		— 26 = totale.

4° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies du 19 avril sont agglutinées et hémolysées par les sérums lytiques des malades S... (obs. I) et C... (obs. V). Les hématies du 27 mai ne sont ni agglutinées, ni hémolysées par les sérums des malades S... (obs. I), C... (obs. V) et Vos...

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) Les échantillons de sérum du 19 avril, du 27 mai et du 29 juin sont dépourvus de propriétés autoagglutinantes ou autohémolytiques.

b) Pouvoir hémolytique et pouvoir agglutinant du sérum sur les hématies humaines normales.

Pouvoir agglutinant. — 19 avril : agglutination faible.

27 mai : agglutination forte.

29 juin : agglutination nulle.

Pouvoir hémolytique. — 19 avril, 27 mai et 29 juin, pouvoir isohémolytique nul.

Sensibilisatrice hémolytique. — Elle est absente du sérum du 19 avril et du 29 juin. Elle est présente dans le sérum du 27 mai (1/5 de l'hémolyse totale).

6° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Recherché et titré suivant notre procédé nous l'avons trouvé :

19 avril = 1 (normal = 1).
27 mai = 1

Observation VIII

Anémie symptomatique d'un cancer intestinal avec généralisation péritonéale.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme B..., 58 ans. Début des troubles digestifs au mois d'avril 1912. Actuellement anorexie, amaigrissement sans cachexie, pâleur des téguments et des muqueuses sans ictère. A la palpation du ventre, nombreux gâteaux péritonéaux.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

21 avril 1913.

Hémoglobine	60 (Tallqwist)
Globules rouges	1.700.000 par mm³
— blancs	12.800 —

Pas d'anisocytose, ni poïkylocytose.

Pas d'hématies nucléées.

2° Résistance des hématies aux solutions de chlorure de sodium.

Tube 50 = H°	Tube 42 = 2/5
— 48 = 1/100	— 40 = 4/5
— 46 = 1/20	— 38 = I non totale.
— 44 = 1/5	— 8 = totale.

3° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies de la malade sont agglutinées et hémolysées par le sérum de C... (obs. V) comme les hématies normales.

4° Propriétés hémolytiques du sérum.

Ni autoagglutination, ni autohémolyse. Ni pouvoir agglutinant. Ni pouvoir hémolytique. Ni pouvoir sensibilisateur vis-à-vis des hématies humaines normales.

Observation IX

Anémie symptomatologique d'un cancer de l'estomac.

Résumé de l'histoire clinique.

Emile Mo..., 43 ans, typographe. Début des troubles gastriques en décembre 1912. En avril, signes de sténose pylorique; gastro-entérostomie le 5 avril, vérification de la nature de la lésion.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

7 avril 1913.

Hémoglobine	60 (Tallqwist).
Globules rouges	2.120.000 par mm³
— blancs	8.400 —

2° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de sodium.

Tube 52 = H°	Tube 38 = 1/5
— 50 = 1/200	— 36 = H 2/5
— 48 = } 1/20	— 34 = H 3/5
— 46 = } 1/20	— 32 = H I non totale.
— 44 = } 1/20	— 10 = totale.
— 42 = 1/10	

3° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies du malade sont agglutinées et hémolysées (après addition d'alexine) par le sérum de C... (obs. V), mais l'action hémolytique semble moins accentuée sur ces hématies que sur des hématies normales.

4° Propriétés hémolytiques du sérum.

Ni autoagglutination ni autohémolyse.

Pouvoir agglutinant net par les hématies humaines normales.

Ni pouvoir hémolytique, ni pouvoir sensibilisateur, vis-à-vis des hématies humaines normales.

5° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Recherché et titré d'après notre procédé nous l'avons trouvé :

7 avril = 1 (normal = 1).

Observation X

Purpura chronique.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme P..., 52 ans. Purpura chronique des membres inférieurs datant de 1 mois. Hémorragies gingivales.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation et rétraction du caillot normales.

2 avril 1913.

Temps de saignement, 3 minutes 1/2.

Sérum légèrement teinté.

2°

Hémoglobine	60 (Tallqwist).
Globules rouges	2.070.000 par mm³
— blancs.	9.500 —

Peu de déformation globulaire : ni anisocytose, ni poïkylocytose. Pas d'hématies nucléées.

Equilibre leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	73	p. 100
Grands mononucléaires	6	—
Mononucléaires moyens	6	—
Lymphocytes	14	—
Éosinophiles	1	—

3° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

2 avril (Technique spéciale).

Tube 50 = H°	Tube 40 = 2/5
— 48 = 1/80	— 38 = 3/5
— 44 = 1/40	— 36 = I non totale,
— 42 = 1/10	— 32 = totale.

4° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies de la malade sont agglutinées et hémolysées après addition d'alexine par le sérum Co... (obs. V).

5° Pouvoir hémolytique du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinantes et autohémolytiques, ainsi que des propriétés agglutinantes, hémolytiques ou sensibilisatrices pour les hématies humaines normales.

Observation XI

Anémie du 2e degré chez un tuberculeux chronique avec poussée granulique.

Résumé de l'histoire clinique.

Br..., 40 ans, atteint de tuberculose pulmonaire chronique, entre à l'hôpital le 4 avril 1913 avec une température élevée, du subictère et une urobilinurie considérable. Il présente, en outre, une pigmentation de type addisonnien. Le foie et la rate sont hypertrophiés. Mort le 8 avril.

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire chronique avec cavernes. Granulie. Tubercules du foie et de la rate. Compression du plexus solaire par de volumineux ganglions tuberculeux.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

Globules rouges	3.040.000 par mm³
— blancs.	4.600 —

Equilibre leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	85 p. 100
— éosinophiles	0 —
Grands mononucléaires	4 —
Mononucléaires moyens	4 —
Lymphocytes.	7 —

Quelques hématies nucléées.
Anisocytose et polychromatophilie.
Poïkylocytose modérée.

2° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Tube 56 = H°	Tube 42 = 1/10
— 54 = } 1/300	— 40 = 3/10
— 52 = }	— 38 = 5/10
— 50 = 1/250	— 36 = 7/10
— 48 = 1/200	— 34 = 8/10
— 46 = 1/100	— 32 = I non totale.
— 44 = 1/40	— 6 = totale.

3° Résistances des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies sont agglutinées et hémolysées par le sérum Co... (obs. V).

4° Pouvoir hémolytique du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinantes hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

Observation XII

Anémie de type pernicieux chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire cavitaire.

Histoire clinique.

Co..., femme 45 ans. Tuberculose ulcéro-caséeuse évoluant depuis deux ans. Signes cavitaires aux deux sommets. Râles crépitants généralisés aux deux poumons.

Pâleur extrême, faciès cireux, muqueuses décolorées, pas d'hémorragies.

Mort avec signes d'asphyxie progressive.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Globules rouges.

Hémoglobine . . . . . H = 16 (Gowers)
Nombre . . . . . 496.300 par mm³
Equilibre : Hématies nucléées.
Pour 1000 leucocytes :
16 mégaloblastes ;
4 normoblastes à protoplasme basophile.
Hématies granuleuses 1 à 2 p. 100

2° Globules blancs.

Nombre		9.600 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	85 p. 100
	— éosinophiles	0,4 —
	— basophiles	0,3 —
	Grands mononucléaires	0,4 —
	Moyens —	10 —
	Lymphocytes	3 —
	Myélocytes neutrophiles	0,5 —
	Myéloblastes	0,4 —

3° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

$H_I = 48$
$H_T = 30$

4° Propriétés hémolytiques et agglutinantes du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules humains normaux.

Il est fortement agglutinant.

Sensibilisatrice hémolytique. — Elle est présente dans le sérum (1/5 de l'hémolyse totale).

Observation XIII

Anémie du 2e degré chez une femme atteinte de fibrome avec métrorragies.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme Ca..., 44 ans, présente des métrorragies depuis 3 ans; du 5 au 12 avril, les pertes furent très abondantes et répétées, nécessitant son entrée à l'hôpital. Pas d'hémorragie notable du 12 au 19 avril, jour de l'examen. Fibrome.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Globules rouges (Cytologie).

19 avril 1913.

Nombre.		3.060.000 par mm³
Equilibre :	Hématies normales.	73 p. 100
	— polychromatophiles.	23 —
	— granuleuses	4 —

Ni anisocytose ni poïkylocytose.
Pas d'hématies nucléées.

2° Globules blancs.

Nombre.		6.200 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles.	68 p. 100
	— éosinophiles	4,5 —
	Grands mononucléaires	3,5 —
	Mononucléaires moyens	6 —
	Lymphocytes	8 —

3° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Tube 50 = H°	Tube 38 = 2/5
— 48 = 1/300	— 36 = 3/5
— 46 = 1/100	— 34 = 4/5
— 44 = 1/50	— 32 = I non totale.
— 42 = 1/10	— 12 = totale.
— 40 = 1/5	

4° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies de la malade sont agglutinées et hémolysées, après addition d'alexine, par le sérum de Co... (obs. V, 16 mars).

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinante et autohémolytique.

Le sérum est dépourvu de toute action agglutinante, hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

6° Pouvoir antihémolytique thermolabile.

Très élevé, égal à 20 (normal = 1).

Observation XIV

Anémie du 2e degré chez une syphilitique (gommes ulcérées du pharynx).

Résumé de l'histoire clinique.

Gommes ulcérées du pharynx et du voile du palais dont le début remonte à un mois. Mauvais état général.

Pâleur très accentuée des téguments et des muqueuses.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

9 juillet 1913.

Hémoglobine	70 (Sahli).
Globules rouges.	3.200.000 par mm³
— blancs	5.600 —

2° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Tube 56 = H°	Tube 46 = 1/5
— 54 = 1/300	— 44 = 4/5
— 52 = 1/200	— 42 = 1 non totale.
— 50 = 1/150	— 28 = totale.
— 48 = 1/20	

3° Résistance des hématies aux sérums lytiques humains.

Les hématies sont agglutinées et hémolysées par le sérum du malade Co... (obs. V).

4° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de toute propriété autoagglutinante ou autohémolytique.

Le sérum est dépourvu de toute action agglutinante, hémolytique ou sensibilisatrice, sur les hématies humaines normales.

Observation XV

Anémie du 3e degré symptomatique d'un cancer du côlon.

Résumé de l'histoire clinique.

Mme Do... Le début des symptômes remonte à 2 ans. Cancer du côlon. Anémie accentuée, souffles jugulaires.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

28 juillet 1913.

Hémoglobine	40 (Tallqwist).
Globules rouges.	1.560.000 par mm³
— blancs	14.000 —

Anisocytose et poïkylocytose légères.
Quelques hématies granuleuses.
Pas d'hématies nucléées.

Equilibre leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles.	68	p. 100
— éosinophiles.	1	—
Grands mononucléaires.	19	—
Mononucléaires moyens.	2	—
Lymphocytes.	9	—

2° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinantes et autohémolytiques.

Le sérum est dépourvu de propriété agglutinante, hémolytique et sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

Observation XVI

Anémie du 2e degré au cours d'une tuberculose hépatique et péritonéale.

Résumé de l'histoire clinique.

Jeanne Mo..., 34 ans. Tuberculose granulique, péritonéale et hépatique dont le début remonte à un mois. Ascite. Laparotomie le 12 septembre 1913.

Mort avec ictère, hémorragies et purpura, le 10 septembre. Autopsie.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1°

17 septembre 1913.

Hémoglobine	70	(Sahli).
Globules rouges.	2.610.000	par mm³
— blancs	22.400	—
Equilibre : Polynucléaires neutrophiles . . .	90	p. 100
Grands mononucléaires.	1	—
Mononucléaires moyens	4	—
Lymphocytes	5	—

2° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Tube 52 = H°	Tube 42 = 1/10
— 50 = 1/300	— 40 = 1/5
— 48 = 1/200	— 38 = 3/5
— 46 = 1/100	— 36 = I non totale.
— 44 = 1/20	— 18 = totale.

3° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinantes et autohémolytiques.

Le sérum est dépourvu de toute propriété agglutinante, hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

Observation XVII

Anémie du 2e degré après rupture d'une hématocèle rétro-utérine.

Résumé de l'histoire clinique.

Berthe Sa..., 30 ans, antérieurement bien portante. Rupture d'une hématocèle rétro-utérine. Laparotomie sous chloroforme, le 15 septembre : très nombreux caillots. Le 17, ictère net des conjonctives. Mort le 19 dans le coma avec ictère. Autopsie : moelle fémorale jaune.

Recherches hématologiques et sérologiques (17 septembre 1913).

1° Coagulation. Cholémie. Urobilinurie.

La coagulation et la rétraction du caillot se produisent dans les délais normaux.

Sérum très teinté, presque acajou.

Cholémimétrie = 1 pour 16.000.

Les urines ne contiennent pas de bilirubine mais une quantité énorme d'urobiline.

2° Globules rouges (Cytologie).

Hémoglobine . . . . . 60 (Sahli)

Nombre . . . . . 2.320.000 par mm³

Hématies normales ; il n'existe ni anisocytose, ni polychromatophilie, ni poïkylocytose. Pas d'hématies nucléées. Hématies granuleuses 1 p. 100.

3° Globules blancs.

Nombre . . . . . 31.200 par mm³.

Equilibre leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles	94 p. 100
— éosinophiles.	1 —
Mononucléaires moyens	5 —

4° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

(*Hématies déplasmatisées* : technique classique).

$H_I = 54$
$H_T = 34$

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriété autoagglutinante et autohémolytique.

Le sérum est dépourvu de propriété hémolytique sur les hématies humaines normales.

Le sérum agglutine fortement les hématies humaines normales.

Sensibilisatrice hémolytique. — Par notre procédé, nous avons constaté dans le sérum la présence d'une sensibilisatrice pour les hématies humaines normales (1/10 de l'hémolyse totale).

Observation XVIII

Rhumatisme subaigu avec anémie du 3e degré.

Résumé de l'observation clinique.

Julienne La..., 20 ans, souffre depuis 5 mois de douleurs avec déformation des grandes articulations; température, 38°. Grossesse et accouchement normaux. Pas d'hémorragie. Pâleur extrême des téguments et des muqueuses, pas traces d'ictère. Le foie et la rate normaux.

Recherches hématologiques et sérologiques
(20 septembre 1913).

1°

Hémoglobine	40 (Sahli).
Globules rouges	1.980.000 par mm³
— blancs	7.200 —

Pas de déformation globulaire.
Ni anisocytose, ni polychromatophilie.
Pas d'hématies nucléées.

2° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Tube 54 = H°	Tube 42 = 1/5
— 52 = 1/300	— 40 = 3/5
— 50 = 1/150	— 38 = 4/5
— 48 = 1/50	— 36 = I non totale.
— 46 = 1/30	— 28 = totale.
— 44 = 1/20	

3° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum est dépourvu de propriétés autoagglutinante et autohémolytique.

Le sérum est dépourvu de propriétés agglutinante, hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

Observation XIX

Anémie de type pernicieux avec splénomégalie chez une jeune fille hérédo-syphilitique.

Résumé de l'histoire clinique.

Amélie Ma..., 21 ans. Hérédo-syphilitique. A toujours été pâle. Réaction de Wassermann positive. Anémie grave depuis plusieurs mois. Pâleur cireuse des téguments, décoloration extrême des muqueuses, pas d'ictère. Hypertrophie considérable de la rate qui forme une volumineuse tumeur dure de l'hypocondre gauche jusqu'à l'ombilic (10 juin 1913).

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation.

Coagulation : 6 minutes.
Rétraction franche du caillot.
Sérum fortement teinté.

2° Globules rouges (cytologie).

10 juin.

Hémoglobine	28 (Sahli).
Nombre	1.260.000 par mm³
Equilibre : Hématies normales	96 p. 100
— polychromatophiles	1 —
— granuleuses	3 —

Pas d'hématies nucléées.
Anisocytose et poïkylocytose discrètes.

28 juillet.

Hémoglobine	64 (Sahli).
Nombre	2.550.000 par mm³
Equilibre : Hématies normales	90 p. 100
— polychromatophiles	7 —
— granuleuses	3 —

Pas d'hématies nucléées.
Anisocytose et poïkylocytose discrètes.

3° Globules blancs.

10 juin.

Nombre	4.500 par mm³
Equilibre : Polynucléaires neutrophiles	77 p. 100
— éosinophiles	3 —
Grands mononucléaires	2 —
Mononucléaires moyens	12 —
Lymphocytes	5 —
Mastzellen	1 —

Pas de myélocytes.

28 juillet.

Nombre	2.400 par mm³
Equilibre : Polynucléaires neutrophiles	70 p. 100
Grands mononucléaires	10 —
Mononucléaires moyens	8 —

Lymphocytes	8 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles. . . .	4 —

4° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

10 juin.	Tube 68 = H°	10 juin.	Tube 40 = 4/5
	— 66 = 1/300		— 38 = 4/5
	— 64 = 1/100		— 36 = 4/5
	— 62 = 1/100		— 34 = I non totale.
	— 60 = 1/100		— 10 = totale.
	— 58 = 1/100	28 juill.	— 50 = H°
	— 56 = 1/100		— 48 = 1/200
	— 54 = 1/50		— 46 = 1/100
	— 52 = 1/40		— 44 = 1/20
	— 50 = 1/30		— 42 = 1/5
	— 48 = 1/10		— 40 = 3/5
	— 46 = 1/5		— 38 = 4/5
	— 44 = 2/5		— 36 = I non totale.
	— 42 = 3/5		— 20 = totale.

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

a) Pouvoir autoagglutinant et pouvoir autohémolytique.

Ils faisaient défaut aux deux examens.

b) Pouvoir hémolytique du sérum sur les hématies humaines normales.

Pouvoir agglutinant : manque le 10 juin, existe le 28 juillet.

Pouvoir hémolytique : manque le 10 juin et le 28 juillet.

Sensibilisatrice hémolytique : absente le 10 juin, elle est présente le 28 juillet.

Observation XX

Anémie du troisième degré d'origine toxique probable. Intoxication chronique par la benzine.

Résumé de l'histoire clinique.

Rosalie Du..., 24 ans, travaille depuis 8 ans, dans une fabrique de fleurs artificielles, manipulant constamment de la benzine. Est pâle depuis longtemps mais peut continuer facilement son travail. Mal réglée. Le 15 avril, accouchement prématuré (7 mois) : délivrance normale, pas d'hémorragie. Entrée à l'hôpital le 30 mai avec des signes de psoïtis ; résolution spontanée en un mois et demi.

Examen du 3 juillet 1913 : Pâleur des téguments, décoloration des muqueuses, pas d'ictère, souffles anémiques, rate légèrement hypertrophiée; pas d'hémorragies.

Recherches hématologiques et sérologiques.

1° Coagulation et rétraction du caillot normales.

Le sérum est de coloration à peine plus foncée que la normale. Gmelin négatif. Traces notables d'urobiline dans les urines.

2° Globules rouges (cytologie).

3 juillet.

Nombre . . . . . 1.270.000 par mm³

5 juillet.

Hémoglobine . . . . . 47 (Sahli).
Nombre . . . . . 2.060.000 par mm

7 juillet.

Hémoglobine. . . . . 40 (Sahli).
Nombre . . . . . 1.790.000 par mm³

9 juillet.

Hémoglobine. . . . . 40 (Sahli).
Nombre . . . . . 2.200.000 par mm³

5 juillet.

Equilibre : Hématies normales . . . . . 93 p. 100
— polychromatophiles. . . 2 —
— granuleuses . . . . . 5 —
Pas d'hématies nucléées.
Pas de poïkylocytose.
Pas d'anisocytose.

3° Globules blancs.

3 juillet.

Nombre . . . . . 10.000 par mm³
Equilibre : Polynucléaires neutrophiles. . . . 82 p. 100
Grands mononucléaires. . . . . 1 —
Mononucléaires moyens . . . . . 2 —
Lymphocytes . . . . . 14,5 —
Mastzellen . . . . . 0,5 —

5 juillet.

Nombre		21.600 par mm³
Equilibre :	Polynucléaires neutrophiles	88 p. 100
	— éosinophiles	1 —
	Grands mononucléaires	2 —
	Mononucléaires moyens	8 —
	Lymphocytes	1 —

7 juillet.

Nombre	6.400 par mm³

9 juillet.

Nombre	7.000 par mm³

4° Résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

5 juillet.	Tube 60 = H°	5 juillet.	Tube 48 = 1/10
—	58 = 1/300	—	46 = 1/5
—	56 = 1/300	—	44 = 2/5
—	54 = 1/200	—	42 = 3/5
—	52 = 1/50	—	40 = I non totale.
—	50 = 1/20	—	26 = totale.

5° Propriétés hémolytiques du sérum.

Le sérum (échantillon du 5 juillet) est dépourvu de propriétés autoagglutinantes et autohémolytiques.

Le sérum est dépourvu de propriétés agglutinante, hémolytique ou sensibilisatrice sur les hématies humaines normales.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Ce travail est l'exposé des recherches que nous avons entreprises sur quelques-unes des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges dans les états anémiques de l'homme, à l'exception des anémies secondaires aux hémorragies internes.

*
* *

En dehors des conclusions qui se rapportent directement et exclusivement aux états anémiques, ces recherches nous ont permis de mettre en évidence *certains faits d'intérêt général* que nous résumerons tout d'abord.

1° Elles nous ont conduit à régler une *technique de recherche de l'isosensibilisatrice du sérum humain*. Par cette méthode appliquée à l'étude de 60 sérums normaux ou pathologiques, 11 fois nous avons décelé la présence d'une isosensibilisatrice hémolytique, alors que la recherche du pouvoir isolytique donnait, dans 8 de ces cas, un résultat négatif. Nous avons démontré que cette méthode constitue un procédé plus sensible,

mais légitime, pour déceler la présence dans le sérum humain de propriétés isolytiques, procédé auquel il faudra recourir chaque fois que la méthode classique donnera un résultat négatif.

2° Nos recherches sur les propriétés antihémolytiques des sérums anémiques nous ont permis de mettre en évidence un type, non encore décrit, d'action antihémolytique exercée par certains sérums humains : le *pouvoir antihémolytique thermolabile*, disparaissant par chauffage à 55-56°, non spécifique, agissant comme anticomplément dans l'arrêt de l'hémolyse. La connaissance de cette propriété donne l'explication de faits observés, en apparence contradictoires, dans les actions lytiques exercées par certains sérums pathologiques.

3° L'étude comparée des propriétés lytiques du sérum et de la résistance des hématies à ces propriétés, dans six cas d'états hémolysinhémiques accompagnés ou non d'anémie, nous a permis d'établir le fait important suivant :

Les hématies provenant d'un individu dont le sérum possède, soit un pouvoir isohémolytique, soit un pouvoir isosensibilisateur, sans pouvoir autohémolytique, ne sont ni hémolysées, ni sensibilisées par le sérum d'autres individus possédant à un taux égal mêmes propriétés.

4° Cette constatation doit faire considérer comme inexacte la notion actuellement admise de la disparité de nature entre le pouvoir autohémolytique (autolysine) et le pouvoir isohémolytique (isolysine) d'un sérum. Les procédés utilisés pour la recherche de ces deux propriétés, dans un même sérum, mettant en évidence des *différences entre les hématies utilisées* (les globules résistants du sujet qui a fourni le sérum et les globules,

non résistants des individus *normaux* de même espèce) et non *l'existence d'une double propriété lytique dans le sérum étudié.*

5° Au cours des états hémolysiniques, il n'existe aucun rapport direct, de cause à effet entre la présence d'une isolysine sanguine et l'hyperrésistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

6° Il n'existe aucun rapport entre la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et la résistance des hématies à l'action des sérums isolytiques. L'existence de celle-ci est exclusivement fonction de la présence des propriétés lytiques dans le sérum de l'individu qui a fourni les hématies résistantes.

*
* *

De nos recherches sur les propriétés biologiques de sérum et des globules rouges *dans les états anémiques*, nous tirons les conclusions suivantes :

I. — LE SÉRUM

1° L'existence du *pouvoir isohémolytique* n'est pas de constatation fréquente. Nous l'avons notée seulement dans 4 cas sur 20 : 2 cas d'anémie pernicieuse crytogénétique, 1 cas d'anémie splénomégalique du 1er degré de cause inconnue. 1 cas d'anémie du 2e degré symptomatique d'un cancer gastrique. Le pouvoir isohémolytique faisait défaut dans le sérum d'individus atteints d'anémie cryptogénétique ou symptomatique.

2° La présence de *l'isosensibilisatrice* est plus fréquente. Nous l'avons notée dans 9 cas sur 20 : 5 fois sur 6 dans des cas d'anémie pernicieuse cryptogénétique ou symptomatique. Mais nous l'avons aussi constatée dans des cas d'anémie du 3e et du 2e degré.

3° Nous n'avons jamais trouvé le *pouvoir hétérolytique* augmenté. Il est normal ou abaissé dans les anémies graves de type pernicieux. Cet abaissement est fonction de la coexistence dans le sérum de propriétés antihémolytiques.

4° Nous n'avons jamais constaté la présence d'*autolysine*.

5° Le sérum frais des anémiques n'est pas privé de *pouvoir alexique*; mais ce pouvoir est fréquemment diminué dans les anémies graves, de type pernicieux.

6° A côté de ces propriétés hémolytiques, du type des hémolysines à deux constituants (sensibilisatrice et complément), le sérum de certains anémiques possède des *propriétés isohémolytiques thermolabiles*, du type des hémolysines tissulaires agissant sans intervention du complément. Cette constatation est intéressante, quand elle est faite, comme dans notre observation, au cours d'une anémie symptomatique d'un *cancer*.

7° Le sérum des anémiques est fréquemment doué de *propriétés antihémolytiques*, pour la plupart mal définies. Un type d'action antihémolytique que nous avons individualisé, le *pouvoir antihémolytique thermolabile* est de constatation assez fréquente; il paraît varier parallèlement à l'intensité de la rénovation sanguine.

II. — LES HÉMATIES

1° *La résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium*, pour peu que l'anémie soit de quelque durée, présente des modifications importantes.

La *résistance minima*, est soit normale, soit abaissée, en particulier dans les anémies de type pernicieux. Cette fragilité n'atteint jamais le degré de fragilité trouvé dans les ictères hémolytiques; mais sa constatation par une méthode précise et sensible est un fait beaucoup plus fréquent qu'il n'est actuellement classique de l'admettre, dans les états anémiques.

La *résistance maxima* est, soit normale, soit augmentée. *Cette augmentation est un indice de rénovation sanguine.*

Les modifications des *résistances maxima et minima diversement combinées* réalisent plusieurs types de *courbe de résistance globulaire*. En règle, dans les anémies la courbe est *allongée*.

Mais le fait le plus important concernant la résistance globulaire est l'existence des *variations* de la résistance globulaire chez le même malade, en rapport avec *l'évolution de l'anémie*.

2° Il est fréquent, mais non constant, d'observer dans les anémies pernicieuses une *fragilité anormale des hématies à l'action hémolytique de sérums exclusivement alexiques*.

*
* *

Si nous considérons les propriétés biologiques du sérum et des globules rouges des anémiques dans leurs *rapports réciproques* et dans leurs *rapports avec l'évolution de l'anémie*, nous constatons que :

1° Il y a parallélisme entre l'apparition ou l'exagération de la fragilité globulaire mesurée par la résistance minima aux solutions hypotoniques de NaCl et les poussées de déglobulisation.

2° Il y a parallélisme entre la disparition ou l'atténuation de la fragilité globulaire et l'amélioration de l'anémie, jugée par l'ascension de la courbe de numération globulaire.

3° Suivant le sens des variations de la résistance maxima des hématies, signe de régénération sanguine, les oscillations de la courbe de numération globulaire, autrement dit de l'anémie, sont, quoique toujours parallèlement, plus ou moins influencées par les variations de la résistance minima.

4° Il n'existe aucun rapport *direct de cause à effet*, entre la disparition des propriétés lytiques du sérum et l'apparition de la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques.

5° Il y a parallélisme entre l'apparition ou l'augmentation du pouvoir antihémolytique thermolabile du sérum et l'accentuation de la régénération sanguine, jugée par l'augmentation de la résistance globulaire maxima aux solutions hypotoniques, la formule hématologique et l'évolution de la courbe de numération globulaire.

*
* *

Enfin, si nous envisageons la signification des propriétés étudiées au point de vue de *l'étiologie*, de la *pathogénie*, et du *pronostic* des états anémiques, nous aboutissons aux conclusions suivantes :

I. — L'étude des modifications des propriétés biologiques du sérum et des hématies, pas plus que celle des caractères cytologiques du sang, n'apporte d'éclaircissements sur la *nature* ou sur la *cause première* d'une anémie. Considérées isolément ou réunies, elles ne sont caractéristiques d'aucune *forme étiologique*.

II. — Il est impossible d'affirmer le rôle joué par ces modifications dans la *genèse des états anémiques*. La fragilité globulaire et la présence des propriétés isolytique ou isosensibilisatrice, en particulier, paraissent être plutôt les témoins que la cause de l'hyperhématolyse et de l'anémie qu'elle entraîne.

III. — Par contre, les modifications de ces propriétés indiquent et permettent en quelque sorte de mesurer *l'intensité* de chacun des deux processus en présence : la *destruction globulaire* et la *régénération sanguine*. Leur étude combinée est donc susceptible, en dehors de toute interprétation pathogénique, d'apporter d'*importantes indications pronostiques* sur la marche de l'anémie, en particulier dans les anémies graves, indications de signification plus précise mais de recherche moins aisée que les indications fournies par l'examen de la formule hématologique.

Ainsi, doivent être considérées comme signes d'évolution favorable :

1° La disparition du pouvoir isolytique, avec persistance de l'isosensibilisatrice, sans apparition de la fragilité globulaire ou avec augmentation de la résistance globulaire.

2° La disparition de l'isosensibilisatrice sans apparition de la fragilité globulaire.

3° L'augmentation considérable de la résistance globulaire maxima, s'il n'y a pas coïncidence d'un abaissement de la résistance minima.

Doivent être considérées comme indices d'évolution fâcheuse :

1° La disparition du pouvoir isolytique, avec persistance de l'isosensibilisatrice et apparition de la fragilité globulaire.

2° La persistance ou l'apparition du pouvoir isolytique coïcidant avec l'apparition de la fragilité globulaire.

3° La disparition de l'isosensibilisatrice avec accentuation ou apparition de la fragilité globulaire.

Vu : le Président,
WIDAL

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

TABLE DES CHAPITRES

INTRODUCTION XI

PREMIÈRE PARTIE. — **Étude analytique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques** 3

CHAPITRE I. — Le sérum 3

I. — Les propriétés hémolytiques. 3

1° Le pouvoir hémolytique total du sérum frais . 5

A. Autolysine. 5

B. Isolysine 8

C. Hétérolysine 12

2° L'isosensibilisatrice hémolytique 15

3° Les propriétés hémolytiques thermostabiles . . 25

4° Le pouvoir alexique 30

II. — Les propriétés antihémolytiques. Le pouvoir antihémolytique thermolabile 31

CHAPITRE II. — Les hématies. 47

I. — La résistance des hématies à l'action hémolytique des solutions hypotoniques de chlorure de sodium. 47

II. — La résistance des hématies à l'action hémolytique des sérums 69

1° Sérums hémolytiques naturels humains 69

2° Sérums hémolytiques artificiels. 77

3° Sérum alexique de cobaye 78

DEUXIÈME PARTIE 85

I. — Autolysine et isolysine; identité de nature des

propriétés autohémolytique et isohémolytique des sérums 87

II. — Résistance des hématies aux sérums isolytiques humains et résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium 101

TROISIÈME PARTIE. — **Évolution et rapports réciproques des propriétés biologiques du sérum et des globules rouges, au cours des états anémiques. Leur signification étiologique, pathogénique et pronostique** 109

I. — Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et déglobulisation. 109

II. — Résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium, et propriétés hémolytiques du sérum (isohémolysine, isosensibilisatrice) 113

III. — Propriétés hémolytiques du sérum (isohémolysine, isosensibilisatrice) et déglobulisation. . 117

IV. — Pouvoir antihémolytique thermolabile, propriétés lytiques du sérum, résistance globulaire et déglobulisation 121

V. — Signification étiologique, pathogénique et pronostique des propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques . . 125

QUATRIÈME PARTIE 139

Observations 139

Conclusions 183

Paris. — Imp. Vigot Frères, 23, Rue de l'École-de-Médecine.